

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA

**Morfometría de la mucosa del intestino delgado de
crías de alpacas (*Vicugna pacos*)**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Nilda Checcnes Obregón

ASESOR

María Vásquez Cachay

Lima - Perú

2014



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

Facultad de Medicina Veterinaria

ESCUELA ACADÉMICO-PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 204-EAPMV/FMV-2014

PRESIDENTE :

.....
RAÚL ROSADIO ALCÁNTARA

MIEMBROS :

.....
MARIA VASQUEZ CACHAY
Asesora de la Tesis

:

.....
GILBERTO SANTILLAN ALTAMIRANO

:

.....
BORIS ANTONIO LIRA MEJÍA

San Borja, 19 de diciembre de 2014

Vº Bº

.....
MV. DIEGO DÍAZ COAHILA
Director de la Escuela Académico Profesional de
Medicina Veterinaria





ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día viernes **19 de diciembre de 2014**, a las **10:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° **204-EAPMV/FMV-2014**, integrado por los siguientes profesores:

RAÚL ROSADIO ALCÁNTARA
MARÍA VÁSQUEZ CACHAY
GILBERTO SANTILLÁN ALTAMIRANO
BORIS ANTONIO LIRA MEJÍA

Presidente del Jurado
Asesora de la Tesis
Miembro del Jurado
Miembro del Jurado

Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **CHECCNES OBREGÓN, NILDA**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

**“MORFOMETRÍA DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO DE CRÍAS DE ALPACAS
(Vicugna pacos)”**

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Asesor de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **11:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

.....
Raúl Rosadio Alcántara: PhD. Prof. Principal, T.C.

.....
María Vásquez Cachay: Mg. Prof. Asociado, D.E.

.....
Gilberto Santillán Altamirano: MV. Prof. Asociado, T.C.

.....
Boris Antonio Lira Mejía: Mg. Prof. Asociado, T.C.



Dedicatoria

A mis padres Juan Luis y Nilda, por su apoyo constante durante la etapa académica, pero sobre todo por su amor y compañía en la vida. A mis hermanos Liliane y Juan, porque a nuestro modo tan especial, nos entendemos, cuidamos y queremos.

A Sergio, por su incansable paciencia, apoyo y amor, pero sobre todo alegría y complicidad. Esa con la que se puede vivir feliz, toda una vida.

Agradecimientos

A la doctora María Vásquez Cachay, por su confianza, guía y paciencia para la elaboración y culminación de esta tesis.

A los doctores Milder Ayón, Nieves Sandoval, Boris Lira y José Luis Rodríguez, por sus consejos, correcciones, sugerencias y palabras de aliento, en el proceso de realización de este trabajo.

Al señor Claudio y Juancito por su colaboración y cuota de alegría en el día a día.

A mis queridos amigos y cómplices de la universidad y la vida. Los momentos compartidos siempre están y estarán presentes.

Al profesor y bibliotecario Vicente Mendoza, por sus innumerables consejos, ayuda y apoyo durante los años académicos. Siempre su entusiasmo nos inspira a seguir adelante en este largo camino.

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE	i
RESÚMEN	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE CUADROS	v
LISTA DE FIGURAS	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
2.1 La cría de alpaca	2
2.2 Anatomía del intestino delgado de la alpaca	4
2.3 Histología del intestino delgado	5
2.3.1 Mucosa	5
2.3.2 Submucosa	7
2.3.3 Muscular	8
2.3.4 Serosa	8
2.3.5 Variaciones regionales	8
2.4 Fisiología intestinal	10
2.4.1 Funciones de secreción, digestión y absorción	10
2.4.2 Función defensiva intestinal	13
2.5 Desarrollo intestinal	15
2.5.1 Factores reguladores del desarrollo	17
2.5.1.1 Alimentación y flora intestinal	18
2.5.1.2 Factores de crecimiento y hormonas	19
2.5.2 Desarrollo de las funciones de absorción, digestión y secreción	22
2.5.3 Cambios morfométricos de la mucosa del intestino delgado	25

III. MATERIALES Y MÉTODOS	27
3.1 Lugar de estudio	27
3.2 Animales	27
3.3 Toma de muestras	28
3.4 Procesamiento de las muestras	29
3.5 Estudio morfométrico	30
3.6 Análisis estadístico	33
IV. RESULTADOS	34
V. DISCUSIÓN	55
VI. CONCLUSIONES	59
VII. BIBLIOGRAFÍA	60

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar los valores morfométricos de la mucosa del intestino delgado de la alpaca (*Vicugna pacos*) durante los primeros 45 días de vida postnatal. El estudio se llevó a cabo con 40 crías aparentemente sanas procedentes de Puno y Cusco, distribuidas en seis grupos etarios (RN, 1-7, 10-15, 18-21, 27-34, 35-45 días). Tras el sacrificio de los animales, se colectaron muestras del duodeno, yeyuno e íleon para su procesamiento histológico convencional y tinción con Hematoxilina-Eosina. El estudio morfométrico se realizó con el programa de procesamiento de datos Axiovision, conectado al microscopio Carl Zeiss y cámara Canon Powershot. Se midieron ocho variables por corte (altura, ancho y número de vellosidades, profundidad, ancho y número de criptas, longitud del eje cripta-vellosidad, grosor de pared la intestinal). Para determinar si existían diferencias en las porciones intestinales y grupos etarios se realizó el ANOVA de una sola vía y prueba de Tukey, con una significancia de $p < 0.05$. Hasta los 45 días edad, el promedio de las variables fueron (duodeno, yeyuno e íleon respectivamente): altura de vellosidades (603.4 ± 396.1 ; 604.9 ± 177.8 ; $495.6 \pm 178.4 \mu\text{m}$); ancho de vellosidades (152 ± 59.8 ; 153.9 ± 35.2 ; $146.9 \pm 41.3 \mu\text{m}$); número de vellosidades/mm (6.2 ± 1.6 ; 6.2 ± 1.50 ; 5.8 ± 1.7); profundidad de las criptas (186.8 ± 82.1 ; 190.5 ± 132.7 ; $206.5 \pm 9 \mu\text{m}$); ancho de las criptas (75 ± 53.6 ; 84.6 ± 57.1 ; $76.8 \pm 21.3 \mu\text{m}$); número de criptas/mm (6.7 ± 1.5 ; 6.3 ± 1.5 ; 6 ± 1.6); eje cripta-vellosidad (797.6 ± 242.4 ; 801.5 ± 160.8 ; $735.2 \pm 146.1 \mu\text{m}$), grosor de la pared intestinal (1625.5 ± 390 ; 1365.7 ± 260.3 ; $1425.7 \pm 314.7 \mu\text{m}$). El ancho de vellosidades, profundidad de criptas y grosor de la pared intestinal aumentó ($p < 0.05$), mientras que la altura y número de vellosidades, eje cripta-vellosidad y número de criptas disminuyó, ($p < 0.05$) a partir de los 1-7 ó 10-15 días de edad en comparación con los recién nacidos. La diferencia ($p < 0.05$) entre porciones intestinales se evidenció desde el nacimiento, siendo el duodeno y yeyuno las porciones más ($p < 0.05$) desarrolladas.

Palabras clave: morfometría, intestino, alpaca

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the morphometric values of the mucosa of the small intestine of the alpaca (*Vicugna pacos*) during the first 45 days of postnatal life. The study was carried out in 40 apparently healthy from the department of Puno and Cusco Puno and Cusco, distributed in six age groups (RN 1-7, 10-15, 18-21, 27-34, 35-45 days). After sacrifice of the animals, samples of the duodenum, jejunum and ileum were collected for conventional histological processing and staining with hematoxylin-eosin. The morphometric study was performed with the program Axiovision data processing connected to the microscope Carl Zeiss and Canon Powershot camera. Eight variables per cut were measured (height, width and number of villi; depth, width and number of crypts; crypt-villus axis; bowel wall thickness). To determine whether there were differences in intestinal portions and age groups the one-way ANOVA and Tukey test was performed with a significance of $p < 0.05$. Up to 45 days old, the average of the variables (duodenum, jejunum and ileum, respectively) were: villus height (603.4 ± 396.1 ; 604.9 ± 177.8 ; $495.6 \pm 178.4 \mu\text{m}$); villus width (152 ± 59.8 , 153.9 ± 35.2 , $146.9 \pm 41.3 \mu\text{m}$); number of villi / mm (6.2 ± 1.6 , 6.2 ± 1.50 , 5.8 ± 1.7); crypt depth (186.8 ± 82.1 , 190.5 ± 132.7 ; $206.5 \pm 9 \mu\text{m}$); crypts width (75 ± 53.6 , 84.6 ± 57.1 , $76.8 \pm 21.3 \mu\text{m}$); number of crypts / mm (6.7 ± 1.5 , 6.3 ± 1.5 ; 6 ± 1.6); crypt-villus axis (797.6 ± 242.4 ; 801.5 ± 160.8 ; $735.2 \pm 146.1 \mu\text{m}$), thickness of the intestinal wall (1625.5 ± 390 , ± 260.3 1365.7 , $1425.7 \pm 314.7 \mu\text{m}$). The villi width, crypt depth and thickness of the intestinal wall increased ($p < 0.05$), while the height and number of villi, crypt-villus axis and crypt number decreased ($p < 0.05$) from the 1-7 or 10-15 days of age compared with newborn alpacas. The difference ($p < 0.05$) was observed between intestinal portions from birth, being the duodenum and jejunum more ($p < 0.05$) developed portion.

Keywords: morphometry, intestine, alpaca

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Número de muestras por porción intestinal	29
Cuadro 2. Altura de vellosidades intestinales (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales	39
Cuadro 3. Ancho de vellosidades intestinales (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales	41
Cuadro 4. Número de vellosidades intestinales/mm distribuido por grupos etarios y porciones intestinales	43
Cuadro 5. Profundidad de criptas de Lieberkühn (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales	45
Cuadro 6. Ancho de criptas de Lieberkühn (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales	47
Cuadro 7. Número de criptas de Lieberkühn/mm de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales	49
Cuadro 8. Longitud del eje cripta-vellosidad (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales	51
Cuadro 9. Grosor de la pared intestinal (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales	53
Cuadro 10. Valores promedio (RN-45 días) de las variables medidas en el duodeno, yeyuno e íleon de las crías de alpaca	54

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Cortes del intestino delgado de la cría de alpaca	28
Figura 2. Conteo de vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca	31
Figura 3. Medición del eje cripta-vellosidad, altura de vellosidades intestinales y profundidad de criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca	32
Figura 4. Medición del ancho de las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca	32
Figura 5. Medición del grosor de la pared intestinal de la cría de alpaca	33
Figura 6. Cortes histológicos del duodeno de crías de alpaca hasta los 39 días de edad	35
Figura 7. Cortes histológicos del yeyuno de crías de alpaca hasta los 37 días de edad	36
Figura 8. Cortes histológicos del íleon de crías de alpaca hasta los 43 días de edad	37

Figura 9.	Altura de vellosidades intestinales de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios	38
Figura 10.	Altura promedio de las vellosidades intestinales del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	39
Figura 11.	Ancho de vellosidades intestinales de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios	40
Figura 12.	Ancho promedio de las vellosidades intestinales del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	41
Figura 13.	Número de vellosidades intestinales/mm de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios	42
Figura 14.	Número promedio de vellosidades intestinales/mm del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	43
Figura 15.	Profundidad de criptas de Lieberkühn de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios	44
Figura 16.	Profundidad promedio de las criptas de Lieberkühn del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	45
Figura 17.	Ancho de criptas de Lieberkühn de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios	46
Figura 18.	Ancho promedio de las criptas de Lieberkühn del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	47

Figura 19.	Número de criptas de Lieberkühn/mm de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios	48
Figura 20.	Número promedio de criptas de Lieberkühn/mm del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	49
Figura 21.	Longitud del eje cripta-vellosidad de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios	50
Figura 22.	Longitud promedio del eje cripta-vellosidad del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	51
Figura 23.	Grosor de la pared intestinal de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios	52
Figura 24.	Grosor promedio de la pared intestinal del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas	53

I. INTRODUCCIÓN

El periodo postnatal presenta el mayor índice de morbilidad y mortalidad de la producción alpaquera, siendo los primeros 30 días de vida los más críticos. Una de las principales causas de dicha mortalidad en la sierra sur de nuestro país es la enfermedad entérica (Ameghino y De Martini, 1991; Bustinza, 2001). Debido a la gran pérdida e impacto que ésta produce en las comunidades alpaqueras, resulta importante no sólo el conocimiento de las patologías intestinales, sino también el de su fisiología en las etapas tempranas de vida. El desarrollo y maduración de la mucosa intestinal es fundamental para el correcto proceso absortivo de los nutrientes, como por determinar el futuro funcionamiento y salud gastrointestinal de la cría (Dekaney *et al.*, 1997; Vigueras *et al.*, 1999).

El análisis morfométrico de la mucosa del intestino delgado permite la medición y cuantificación de las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn, ayudando así a evaluar su desarrollo y facilitar la comprensión de los procesos fisiológicos como la capacidad absortiva de cada porción intestinal (Nuñez *et al.*, 1994; Auxiliadora, 2005).

No existen estudios morfométricos de la mucosa intestinal de la cría de alpaca; por tal motivo, el objetivo de este trabajo es brindar información básica de la morfometría de las vellosidades, criptas y eje cripta-vellosidad del duodeno, yeyuno e íleon de la alpaca desde el nacimiento a los 45 días de edad, para mejorar el entendimiento de la fisiología intestinal del periodo postnatal de dicha especie.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 La cría de alpaca

La producción alpaquera constituye un recurso de gran valor para el Perú al ser el principal productor a nivel mundial, albergando a una población de 4 a 4.5 millones de alpacas. Desde el punto de vista económico, cobra importancia debido a los sustanciales ingresos económicos que brinda por la venta de fibra, carne y reproductores. Asimismo, cumple un papel fundamental a nivel social y cultural, al servir directamente de sostén para muchas comunidades campesinas de la zona alto andina de nuestro país (Ameghino y De Martini, 1991; Fernández-Baca, 2005).

Al igual que en la mayoría de especies domésticas, la alpaca presenta la mayor tasa de morbilidad y mortalidad en los primeros meses de vida (Sharpe *et al.*, 2009), básicamente durante el periodo neonatal (los primeros 30 días de edad son los más críticos). La elevada tasa de mortalidad en las crías resulta limitante para la producción alpaquera, y es atribuida en su mayoría a hipotermia e inanición durante los primeros 4 días de vida y a procesos infecciosos de carácter entérico (enterotoxemia, colibacilosis) y respiratorio (neumonías) a partir de los 5 hasta los 30 días de edad (Ameghino y De Martini, 1991).

Estudios de Ameghino y De Martini (1991), refieren que la mortalidad neonatal en la sierra sur de nuestro país es originada principalmente por enfermedades infecciosas como la enterotoxemia y neumonía; y por factores no infecciosos como la inanición, (llegando a ocasionar el 57.2% y 61% de la mortalidad total). Mientras que en la sierra central dicha mortalidad se debe a causas no infecciosas como muertes perinatales y la presencia de depredadores, alcanzando el 53% y 56.6% de la mortalidad total (menor que la mortalidad del sur).

Los agentes infecciosos involucrados en los procesos entéricos de los neonatos, son *E. coli*, *Eimeria spp*, *Giardia spp*, rotavirus y coronavirus, que actúan como agentes productores de diarreas y podrían ser predisponentes para infecciones clostridiales que desencadenen afecciones intestinales, como la enterotoxemia (Rosadio *et al.*, 2012). La enterotoxemia es el principal proceso infeccioso que ocasiona mortalidad neonatal en el sur de nuestro país, y es causada por el *Clostridium perfringens*, principalmente tipo A (Pérez *et al.*, 2012), siendo altamente mortal entre la segunda y tercera semana de edad (Fernández-Vaca, 2005), debido a la severa enteritis hemorrágica o necrótica que produce (Palacios *et al.*, 2005).

Otras situaciones negativas que complican la supervivencia de la cría y se asocian a la temprana mortalidad de las alpacas, son el deficiente estado nutricional e inmunitario de las madres (Martín *et al.*, 2010); el bajo peso de la cría al nacer, ocasionado por las condiciones ambientales desfavorables como la época de escasez de forraje (San Martín y Olazábal, 2005); el incorrecto manejo de la toma del calostro y la baja concentración de inmunoglobulina G (IgG) de la cría (Bustinza, 2001).

Aunque las alpacas presentan un estado de madurez casi completo al nacer, debido al largo periodo de gestación (Bustinza, 2001); éstas nacen hipogammaglobulinémicas, por la placenta tipo epiteliocorial que evita el paso de las inmunoglobulinas al feto (Weaver *et al.*, 2000b); no obstante, debido a que el calostro contiene IgG (principal inmunoglobulina absorbida por el neonato) (Garmendia *et al.*, 1987), éste puede ser transferido pasivamente mediante la ingestión, incrementando así sus concentraciones rápidamente para llegar a su pico de absorción tras las 24 horas del nacimiento y luego disminuir gradualmente (Wernery, 2001).

Tras el consumo de calostro la cría se alimenta de leche materna, manteniendo una dieta exclusivamente líquida durante la primera semana de vida, para luego pasar a una alimentación intermedia hasta los 15 ó 18 días de edad, iniciando un periodo de adaptación y cambio gradual hacia una dieta con contenido de pasto. Posteriormente ya se establece el consumo mixto, constituido por leche materna y pastos naturales, que se mantiene hasta el destete (a los 210 días de edad), periodo donde se abandona la alimentación con leche y se establece una dieta netamente en base a pastos naturales (Bustinza, 2001).

La alimentación es uno de los factores moduladores más importantes del desarrollo intestinal de la cría (Barszcz y Skomia, 2011). Asimismo, el desarrollo intestinal en las etapas tempranas de vida de la cría determina el funcionamiento y salud gastrointestinal del individuo (Vigueras *et al.*, 1999).

2.2 Anatomía del intestino delgado de la alpaca

El intestino delgado presenta como punto de origen al píloro y sirve como conexión al estómago glandular e intestino grueso. Está conformado anatómicamente por el duodeno, yeyuno e íleon (Sato y Montoya, 1989).

El duodeno, es la primera porción intestinal y se inicia en el píloro. Consta de una dilatación ampular bajo el orificio pilórico de cuatro a cinco centímetros de largo y su longitud es de 50 centímetros aproximadamente en animales adultos (Sato y Montoya, 1989). El yeyuno, es la segunda porción y la más extensa del intestino delgado, llegando a medir 12.4 metros aproximadamente en adultos. Antes de la unión con el íleon, tiene numerosos pliegues intestinales en forma de U sobre el mesenterio, ubicados en la parte caudal derecha del abdomen. El íleon, la última porción del intestino delgado y la más corta, presenta alrededor de 10 centímetros de longitud. Se origina en el borde libre del pliegue ileocecal y culmina en el orificio ileocecal (Holgado, 1972).

2.3 Histología del intestino delgado

Las paredes del intestino delgado se forman por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa (Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007).

2.3.1 Mucosa

La mucosa intestinal está conformada por el epitelio de revestimiento, lámina propia y muscular de la mucosa (Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007).

a. Epitelio. El intestino está revestido por un epitelio cilíndrico simple, formando una capa de células continuas sobre las vellosidades y criptas intestinales (Dellman, 1994; Ross y Pawlina, 2007).

Las vellosidades, proyecciones digitiformes de la mucosa, se consideran las estructuras más características del intestino delgado y pueden variar en su altura según la actividad fisiológica intestinal y la especie animal (Gásquez y Blanco, 2004). Los animales que presentan procesos digestivos más rápidos tienen una mayor altura. Los carnívoros, tienen vellosidades más altas que los rumiantes; y los cerdos y equinos presentan un desarrollo intermedio (Gásquez y Blanco, 2004).

Alrededor de las vellosidades intestinales se presentan múltiples criptas proliferativas, abriéndose entre sus bases como invaginaciones simples ramificadas y tubulares que penetran la mucosa hasta la muscular de la mucosa (Ross y Pawlina, 2007). La profundidad de éstas puede variar entre porciones intestinales y entre especies, siendo en general más profundas en carnívoros a comparación de los herbívoros (Gásquez y Blanco, 2004). El número de criptas de Lieberkühn puede ser variable también por porción intestinal. En ratones, se establece un promedio de 14 criptas por vellosidad en la porción duodenal y alrededor de 6 criptas por vellosidad en el íleon; estimándose un total de 1.1 millones de criptas en el intestino delgado (Gordon *et al.*, 1992).

Por cada cripta, hay alrededor de 1 a 6 células madre ubicadas en nichos específicos en la base de la misma, que dan origen a los diferentes tipos celulares que migran hacia la región apical de las vellosidades, tal como los enterocitos, células caliciformes y células enteroendocrinas; las células de Paneth se establecen en la base de las criptas (Montalvo, 1966; Rodríguez, 2005, Vásquez, *et al.*, 2011; Lira *et al.*, 2012).

Los enterocitos son células cilíndricas absorbentes, que poseen un núcleo ovoide situado cerca del polo basal de la célula y presentan numerosas microvellosidades que incrementan la superficie de absorción y se encuentran distribuidas de manera ordenada en las zonas apicales (Banks, 1996; Gásquez y Blanco, 2004). Sobre su superficie, hay una capa formada por filamentos que se asientan sobre la membrana plasmática apical, denominada glicocalix (García *et al.*, 1995, Solano, 2012). Los enterocitos se encuentran unidos entre si y también a las células caliciformes, enteroendocrinas y otras por complejos de unión denominadas zonula occludentes (Ross y Pawlina, 2007).

Las células caliciformes, son células glandulares mucosas que se ubican en el epitelio de las vellosidades y criptas. Tienen un citoplasma apical ensanchado, debido a la acumulación de gotas de mucina que desplazan el núcleo y el resto de citoplasma, hacia la parte estrecha de la base celular que se asienta sobre la membrana basal. Su número tiende a disminuir en la zona apical de las vellosidades, mientras que su densidad puede ser hasta tres veces mayor en la porción caudal del intestino delgado a comparación de la craneal (Dellman, 1994; Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007).

Las células enteroendocrinas, se caracterizan por su citoplasma claro y núcleo esférico-voluminoso con pequeños gránulos acidófilos en la región basal y se localizan de manera dispersa en el intestino delgado, variando por especies y ubicándose principalmente sobre las criptas (Gásquez y Blanco, 2004). En alpacas se han identificado células L, productoras de GLP-1 (Vásquez *et al.*, 2011, Hidalgo, 2013) y células productoras de CCK en intestino delgado (comunicación personal Vásquez, 2013).

Por último, las células de Paneth se encuentran cerca de la base de las criptas intestinales y tienen forma globular elongada, con múltiples gránulos acidófilos situados entre el ápice celular y el núcleo, los cuales se observan desde los primeros días de edad (Lira *et al*, 2012).

b. Lámina propia. Es el tejido conjuntivo laxo que forma la parte central de las vellosidades y rodea a las criptas intestinales. Está constituida por fibras colágenas y elásticas que se encuentran sostenidas por una trama de fibras reticulares (Dellman, 1994). Dentro de esta amplia red de fibras se encuentran los vasos sanguíneos, linfáticos, elementos celulares y fibrilares propios de su trama conectiva y una población de células libres conformada por linfocitos, escasos macrófagos, un número variable de eosinófilos, leucocitos, células plasmáticas y mastocitos (Montalvo, 1966; Dellman, 1994; Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007). Estas células tienden a aumentar en cantidad a medida que transcurre la edad del animal, cumpliendo un papel importante en la defensa frente a patógenos que pudieran atravesar la barrera intestinal (Gásquez y Blanco, 2004).

De igual forma pueden encontrarse nódulos linfáticos, conocidos comúnmente como tejido linfático relacionado con el intestino (GALT), quienes incrementan su número caudalmente (Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007).

c. Muscular de la mucosa. Es una delgada banda continua de tejido muscular liso y de fibras elásticas, compuesta de una banda circular interna y una banda longitudinal externa, variando su grosor por especies (Dellman, 1994; Gásquez y Blanco, 2004).

2.3.2 Submucosa

Es una capa de tejido conjuntivo con haces de fibras colágenas y elásticas, ubicada entre la muscular de la mucosa y la túnica muscular (Dellman, 1994). En esta zona se encuentran las glándulas submucosas túbulo-alveolares o de Brunner. En rumiantes y alpacas, estas glándulas se caracterizan por ser mucosas a diferencia de

otras especies donde son serosas o mixtas (Montalvo, 1966). Su ubicación es variable entre especies (Dellman, 1994).

En esta zona destaca también la presencia de arterias, venas y plexos ganglionares submucosos o de Miessner (Dellman, 1994), como también el tejido linfoide asociado a intestino (GALT) que está distribuido por todo el intestino delgado, presentándose en forma de nódulos linfáticos aislados, siendo especialmente notorio en el íleon (placas de Peyer) (Roca, 2011).

2.3.3 Muscular

Está formada por dos bandas musculares lisas dispuestas perpendicularmente entre sí, la interna que se dispone de manera circular y la externa que se dispone longitudinalmente. El plexo nervioso mientérico o de Auerbach se encuentra en este lugar, justo entre las dos bandas musculares (Gásquez y Blanco, 2004; Ross y Pawlina, 2007).

2.3.4 Serosa

Es un tejido conjuntivo laxo, cubierto en su superficie libre por una capa de células planas o mesotelio del peritoneo visceral (Dellman, 1994; Ross y Pawlina, 2007).

2.3.5 Variaciones regionales

El duodeno, yeyuno e íleon comparten diversas características estructurales pero a su vez se diferencian en otras. Estas modificaciones especiales en cada región, les permiten realizar una mejor función (Banks, 1996).

a. Duodeno. La mucosa duodenal, presenta muchas vellosidades que tienden a ser regulares, romas y amplias (Banks, 1996), aunque se han registrado diversas formas en alpacas adultas (Montalvo, 1966).

Esta región posee criptas intestinales prominentes, pliegues circulares (Banks, 1996) y glándulas de Brunner. Dichas glándulas se localizan principalmente en el duodeno, pero su extensión difiere entre especies, ubicándose a lo largo de todo el duodeno en conejos (Ainsworth *et al.*, 1995) y alpacas (Montalvo, 1966) como más allá del duodeno en equinos, porcinos y bovinos (Dellman, 1994).

b. Yeyuno. Esta porción suele presentar menor número de vellosidades que el duodeno, siendo a su vez más delgadas y pequeñas (Banks, 1996). Presenta además una mayor cantidad de pliegues circulares o válvulas convenientes a diferencia de las demás porciones intestinales (Montalvo, 1966).

Algunas especies, pueden tener a las glándulas de Brunner en la sección inicial de esta región. Aunque hay algunas variaciones, en general el yeyuno es similar al duodeno, por lo que el resto de elementos son los constituyentes típicos de la pared digestiva (Banks, 1996).

c. Íleon. El íleon es similar al yeyuno, pero se caracteriza por la forma de sus vellosidades. Algunas especies presentan vellosidades con forma de palo de golf (Banks, 1996) mientras que otras en forma puntiaguda o de cono (Montalvo, 1966).

Otra característica importante, es la mayor cantidad de células caliciformes y acumulación de nódulos linfáticos. Los nódulos se presentan en la mucosa y submucosa, llegando incluso a ser lo suficientemente grandes como para obliterar las vellosidades (Banks, 1996). En alpacas, se pueden hallar los cráteres linfáticos (Montalvo, 1966), denominados así por su gran tamaño y por ser numerosos en esta zona (Fernández *et al.*, 1999).

2.4 Fisiología intestinal

El intestino delgado es un órgano complejo que cumple básicamente las funciones de secreción, digestión y absorción de nutrientes (García *et al.*, 1995), sumado además al papel defensivo, fundamental para la salud del individuo (Vega, 1994).

2.4.1 Funciones de secreción, digestión y absorción

Los procesos absorbivos de los nutrientes sean vitaminas, minerales, electrolitos, proteínas o lípidos, requieren del proceso digestivo para su degradación hasta unidades absorbibles, cubriendo así las demandas metabólicas del individuo (García *et al.*, 1995). La gran cantidad de enzimas digestivas de las células epiteliales intestinales (además de las producidas por el hígado y páncreas), son las que digieren las sustancias alimenticias para su posterior absorción. Por lo que se considera que la digestión a nivel intestinal, empieza cuando el contenido proveniente del estómago es atacado por la bilis, el jugo pancreático y las secreciones intestinales, continuando a lo largo del intestino delgado (Dellman, 1994).

La mayoría de los procesos absorbivos se producen en las regiones proximales del intestino delgado, duodeno y yeyuno (Robinson y Huxtable, 1993), mientras que en el íleon se lleva a cabo básicamente la reabsorción de agua y electrolitos (Ross y Pawlina, 2007).

La absorción de nutrientes se realiza mediante la ruta paracelular, dada entre enterocitos adyacentes y la transcelular, a través del enterocito (García *et al.*, 1995). La zonula occludens, permite la retención selectiva de las sustancias absorbidas por los enterocitos. Esta zona es más permeable en el duodeno y yeyuno y relativamente impermeable en el íleon (Ross y Pawlina, 2007).

La función secretora intestinal se da principalmente por dos estructuras, las glándulas de Brunner y las criptas de Lieberkühn; no obstante, otros tipos celulares como los enterocitos, células caliciformes, células enteroendocrinas y células de Paneth, también se encuentran involucrados en los procesos de secreción (García *et al.*, 1995; Gásquez y Blanco, 2004; Reece, 2004).

a. Glándulas de Brunner. Las glándulas de Brunner, brindan grandes cantidades de moco destinado a la protección de la mucosa intestinal frente al jugo gástrico, proporcionando además un medio apropiado para el buen funcionamiento de las enzimas pancreáticas (García *et al.*, 1995; Gásquez y Blanco, 2004).

Algunos autores mencionan que estas estructuras glandulares producen el factor de crecimiento epidérmico (EGF), que actúa como inhibidor de la acidez gástrica y estimulador de la proliferación de epitelio intestinal, contribuyendo así a la regeneración de la mucosa duodenal (Marcondes *et al.*, 2006). Además, se sugiere que secretarían enzimas bactericidas y que podrían estar relacionadas con el transporte de inmunoglobulinas en el lumen intestinal, contribuyendo entonces con los mecanismos de defensa (Coutinho *et al.*, 1996).

b. Criptas de Lieberkühn. Las criptas de Lieberkühn son el principal lugar de secreción de electrolitos, tales como Cl^- y/o HCO_3^- , mediante procesos dependientes de energía (Mayol y Fernández-Represa, 1998; Reece, 2004; Murek *et al.*, 2010). Éstas, promueven la circulación del agua en el lumen intestinal, representando una característica elemental de defensa de la mucosa del intestino (Buresi y MacNaughton, 2003), debido a que impediría la colonización de bacterias en las criptas y disminuiría la translocación de antígenos en la lámina propia (Asfaha *et al.*, 2001).

En las criptas se lleva a cabo un proceso sumamente dinámico por el cual se produce la diferenciación y maduración celular. Dicho recambio celular tiene una duración de dos a cuatro días en la mayoría de mamíferos adultos (Robinson y Huxtable, 1993).

c. Enterocitos. Su función primordial es la absorción de los nutrientes (De Santa Bárbara *et al.*, 2003); sin embargo también ejercen una función secretora, basada en la síntesis de enzimas glucoproteicas que se insertan en la membrana de las microvellosidades, efectuando así la digestión terminal de carbohidratos y proteínas para su posterior absorción (Ross y Pawlina, 2007).

Las enzimas encontradas en el borde ciliado de las células epiteliales son la sacarasa, maltasa, isomaltasa y lactasa, para desintegrar los disacáridos en monosacáridos; diferentes peptidasas, para dividir los polipéptidos en aminoácidos y pequeñas cantidades de lipasa intestinal para digerir las grasas a glicerol y ácidos grasos (García *et al.*, 1995).

La actividad de la lactasa, amilasa, maltasa e isomaltasa es máxima en la mucosa del yeyuno proximal (García *et al.*, 1995).

d. Células caliciformes. Los productos de secreción de las células caliciformes intestinales, son responsables de mantener la barrera de protección en la mucosa intestinal mediante la síntesis y secreción mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular (Gásquez y Blanco, 2004; Kim y Ho, 2010) secretadas por dos vías: la basal, donde la secreción depende del movimiento del citoesqueleto de los gránulos secretores; y la regulada, que implica la exocitosis de los gránulos en respuesta a estímulos externos (Davis y Dickey, 2008).

El moco lubrica y protege la mucosa intestinal además de interactuar con el glucocálix, facilitando así la incorporación de células (Gásquez y Blanco, 2004).

e. Células enteroendocrinas. Las células enteroendocrinas, son una población compleja de células epiteliales intestinales que juegan un papel crítico en la regulación de la fisiología gastrointestinal (Wang *et al.*, 2004). Tienen la función de secretar hormonas y péptidos reguladores que influyen en la secreción gástrica, motilidad intestinal, secreción pancreática, contracción de la vesícula biliar (De Santa Bárbara *et al.*, 2003; Gásquez y Blanco, 2004), homeostasis de la glucosa, ingesta de alimentos y vaciado gástrico (Mellitzer *et al.*, 2010).

f. Células de Paneth. Las células de Paneth, elaboran productos asociados principalmente con la defensa antimicrobiana del intestino (De Santa Bárbara *et al.*, 2003; Gásquez y Blanco, 2004), por lo que protegen y mantienen la homeostasis de la flora intestinal. Estos productos son proteínas y péptidos antimicrobianos como la lisozima, fosfolipasa A2 secretoria y defensinas (Keshav, 2006).

Estudios recientes han determinado que estas moléculas antimicrobianas son las principales mediadoras de las interacciones huésped-microbio, incluyendo el equilibrio homeostático con la microbiota colonizadora y la protección inmune innata contra los patógenos entéricos (Clevers y Bevins, 2013).

2.4.2 Función defensiva intestinal

El sistema inmune intestinal, recibe diariamente una enorme carga antigénica y es capaz de distinguir entre patógenos invasivos y antígenos inocuos procedentes de los alimentos y de bacterias comensales (Ross y Pawlina, 2007).

Ante la presencia de algún antígeno, el organismo puede actuar mediante la exclusión, eliminación o regulación inmune. La exclusión inmune, consiste en un proceso no inflamatorio por el cual se trata de impedir el ingreso del antígeno al organismo mediante factores específicos como inmunoglobulina A y M (IgAs, IgMs) e inespecíficos (moco, peristaltismo, pH). La eliminación inmune, se caracteriza por la eliminación de los antígenos peligrosos por anticuerpos específicos y mecanismos de defensa innata como el complemento, neutrófilos, macrófagos, mastocitos y otros; y la regulación inmune o tolerancia oral, que mantiene una homeostasis entre procesos peligrosos y no peligrosos a nivel local y sistémico del tracto intestinal (Sanz, 2001).

La barrera intestinal está integrada por diversos elementos, como el epitelio intestinal, enzimas digestivas, pancreáticas y bacterias que constituyen la flora intestinal; sin embargo, la barrera más efectiva está constituida por el tejido linfoide asociado al intestino o GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) (Ramiro-Puig *et al.*, 2008) que está conformado por el tejido linfático difuso y nódulos linfáticos (Ross y Pawlina, 2007).

Las placas de Peyer son los mayores tejidos linfoides de la mucosa del intestino (Doe, 1989) y contienen todas las células necesarias para inducir y regular una respuesta inmune (Sanz, 2001). Se encuentran cubiertas por un epitelio que contiene células M especializadas en captar antígenos de la luz intestinal, para transportarlas

hacia la región basolateral rica en linfocitos y otras células inmunes (Roitt *et al.*, 2002) estimulando así la respuesta en el GALT (Ross y Pawlina, 2007). Se considera a las placas de Peyer, como una fuente de células precursoras de IgA (Cerutti y Rescigno, 2008).

La Ig A, inmunoglobulina más abundante en la mucosa del intestino (80-90%), actúa como parte de la respuesta inmune adaptativa. Se desempeña como primera defensa frente a toxinas y colonización e invasión de patógenos (Brandtzaeg *et al.*, 2005). Promueve la exclusión inmune mediante la captación de antígenos de la dieta y microorganismos en el moco, favoreciendo al mantenimiento de las colonias bacterianas apropiadas dentro de los segmentos intestinales (Phalipon *et al.*, 2002). Además, neutraliza los productos microbianos con actividad proinflamatoria en las células epiteliales intestinales (Fernández *et al.*, 2003), por lo que puede desempeñarse durante una infección (Cerutti y Rescigno, 2008).

El tracto intestinal es considerado la vía principal de ingreso de patógenos causantes de problemas entéricos, por lo que la importancia de la mucosa intestinal radica en su papel defensivo, al comportarse como barrera evitando la adhesión y penetración de antígenos y fragmentos presentes en el lumen intestinal; trabajando de manera independiente y en conjunto con el sistema inmune local (Jenssen *et al.*, 2006) mediante mecanismos complejos que permitan la entrada de nutrientes y otras moléculas beneficiosas y eviten a la vez el ingreso de agentes potencialmente dañinos (Neu y Douglas-Escobar, 2008).

El papel defensivo del intestino, cobra mayor importancia en neonatos, al haber una mayor sensibilidad a presentar infecciones entéricas. Esto se debería a las diferencias químicas presentes en la composición de la membrana de las microvellosidades, que actuarían incrementando su fluidez y así el paso de antígenos o toxinas, como por las modificaciones que sufre el canal digestivo durante las primeras semanas de vida (alteraciones en su pH, motilidad y flora microbiana, entre otros) (Vega, 1994).

La protección inmunológica durante las primeras semanas de vida del neonato, dependerá de la ingestión oportuna de calostro como de la eficiente permeabilidad de la mucosa intestinal durante las primeras horas de vida (Garmendia *et al.*, 1987;

Weaver *et al.*, 2000a; De Genst *et al.*, 2006). La presencia de las inmunoglobulinas en el neonato es esencial debido al rol central que cumplen como parte del sistema inmune adaptativo, al reconocer los patrones moleculares específicos de los antígenos externos, neutralizarlos y eliminar a los agentes patógenos del hospedero (Su *et al.*, 2002).

Además de la importancia de la inmunidad pasiva a través del calostro de la madre, resulta fundamental la presencia de productos del sistema inmune innato. En las alpacas se ha demostrado la presencia de péptidos reguladores (defensinas) desde los primeros días de vida, expresados a nivel intestinal tanto en los individuos sanos (More *et al.*, 2011) como en los afectados por procesos entéricos (Siuze *et al.*, 2012).

2.5 Desarrollo intestinal

La ontogenia, el crecimiento y desarrollo intestinal, son importantes para la salud gastroenterológica del individuo, ya que pueden afectar la capacidad de respuesta del intestino frente a retos fisiológicos o patológicos que se presenten su vida posteriormente (Drozdowski *et al.*, 2010), al determinar la capacidad digestiva y absorbiva del intestino delgado en el futuro (Tivey y Smith, 1989).

Aunque existen diferencias temporales, el desarrollo intestinal consta de diversos sucesos que ocurren de manera similar entre las especies animales. El desarrollo del intestino puede clasificarse de manera general en tres etapas (Drozdowski *et al.*, 2010):

- a. Morfogénesis y proliferación celular
- b. Diferenciación celular
- c. Maduración funcional

El período prenatal se caracteriza por la aparición de la mayoría de elementos estructurales del intestino y el crecimiento inicial de la longitud y diámetro intestinal (Cummins y Thompson, 2002). Mientras que en el período postnatal, se da básicamente un intenso crecimiento del tracto intestinal y sus estructuras, como la maduración del órgano (Zabielski *et al.*, 1999).

Entre las diversas especies hay marcadas diferencias en la etapa de maduración intestinal y su extensión tras el nacimiento. Estas variaciones dependerán en gran medida de la duración del periodo de gestación (Pacha, 2000). Las especies que nacen después de un periodo gestacional corto como el ratón y la rata, presentan una mucosa intestinal relativamente inmadura, caracterizada por un bajo estado de proliferación epitelial y una función digestiva incipiente, por lo que dependen estrechamente de sus madres para la nutrición, termorregulación, locomoción y evacuación de los intestinos (Henning, 1981).

En contraste, especies que presentan el período gestacional más largo como las vacas y ovejas, inician el desarrollo de las estructuras intestinales durante el primer tercio de la vida fetal, siendo mayor justo antes del nacimiento (Guillotea *et al.*, 2009). Debido a esto, el intestino está bastante desarrollado y mejor preparado para adaptarse a la vida tras el nacimiento, con tasas de supervivencia extrauterina más altas a diferencia de las especies de corto periodo de gestación. Estudios en cerdos revelan que el intestino se encuentra desarrollado, aunque no completamente, ya al 90% de la gestación; mientras que en humanos se encuentra en una fase más avanzada del desarrollo en el mismo periodo (Buddington *et al.*, 2001).

Los camélidos sudamericanos son considerados una especie de largo periodo gestacional. La alpaca, presenta una preñez de 11.5 meses. Inicialmente el feto crece lentamente, mientras que hacia el final de la gestación (aproximadamente al séptimo mes), el desarrollo fetal muestra un crecimiento acelerado (García, 2005).

Aunque la morfogénesis y diferenciación intestinal se inician durante la gestación, el proceso de desarrollo continúa en la etapa postnatal (De la Torre, 2006). Tras el nacimiento, el intestino sufre un proceso sumamente dinámico (Zabielski *et al.*, 2008) por el cual llegará a su madurez (Pacha, 2000).

Al nacer, la cría se enfrenta a numerosos desafíos y tensiones (Odle *et al.*, 1996) por lo que el intestino experimenta grandes cambios a nivel estructural y funcional. El desarrollo y adaptación postnatal es fundamental para la sobrevivencia y salud de la cría (Odle *et al.*, 1996).

Los cambios que experimenta el intestino de la cría, incluyen el acelerado crecimiento del tejido, incremento de la masa seca y área de superficie de absorción, como el cambio de permeabilidad de la membrana intestinal (Buddington *et al.*, 2001). Frente a esta serie de desafíos, algunos individuos no logran adaptarse y a menudo reflejan reducción en su crecimiento, producción de diarrea e incluso la muerte (Odle *et al.*, 1996).

Tras las primeras horas de vida el tracto gastrointestinal de los mamíferos muestra un dramático crecimiento. Poco tiempo después de establecerse la flora microbiana intestinal, la mucosa se puebla de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos. Después de la primera semana de vida, la tasa de desarrollo y crecimiento intestinal disminuye (Robinson y Huxtable, 1993; Zabielski *et al.*, 1999).

Entre los dos a cuatro días de vida, el peso del intestino delgado se duplica. Esto se debería al mayor flujo sanguíneo del sistema gastrointestinal y la reducción de la resistencia vascular, la acumulación de proteínas provenientes del calostro en los enterocitos, y los cambios en la renovación celular, en los que hay un incremento en la mitosis e inhibición de la apoptosis (Zabielski *et al.*, 2008). Durante este periodo, se puede observar también un incremento de la proliferación de las células madre de las criptas (Zabielski *et al.*, 2008), siendo el yeyuno medio la región intestinal en la que se observa el mayor porcentaje de células en división (Godlewski *et al.*, 2005).

La alimentación, la aparición de la flora intestinal (establecida poco después del nacimiento), la edad, el estado inmunitario del individuo y la salud; son algunos de los múltiples factores que influyen en el desarrollo postnatal de la mucosa intestinal (Gásquez y Blanco, 2004; Robinson y Huxtable, 1993).

2.5.1 Factores reguladores del desarrollo

El crecimiento y la diferenciación celular, morfológica y funcional de la mucosa gastrointestinal están influenciados por una compleja interacción de factores locales, sistémicos y lumbinales (Trahair y Sangild, 1997; De Santa Bárbara, 2003).

2.5.1.1 Alimentación y flora bacteriana

Se considera a la dieta como uno de los factores más importantes en la modulación del desarrollo estructural y funcional del intestino (Barszcz y Skomia, 2011). El cambio de dieta al que se enfrenta la cría, está acompañado por modificaciones en las funciones digestivas y de transporte con lo que se adquieren las características del órgano maduro (De la Torre, 2006).

El desarrollo intestinal en los mamíferos presenta momentos de vital importancia: el inicio de la lactación y el destete (De la Torre, 2006). Los rumiantes deben enfrentarse adicionalmente a una etapa de pre-rumiantes durante un largo período, requiriendo también profundas adaptaciones digestivas y fisiológicas (Guillotea *et al.*, 2009). De modo similar, la alpaca se enfrenta a cuatro periodos alimenticios diferentes (Bustinza, 2001).

La lactación trae consigo el contacto con diferentes microorganismos externos, que formarán parte de la flora intestinal. La flora es esencial para el desarrollo postnatal de la mucosa del intestino neonatal en los mamíferos (Moore *et al.*, 2011), ya que influencia en el crecimiento de la mucosa, crecimiento y diferenciación de las células epiteliales del intestino. Actúa además como estímulo principal para el desarrollo de los componentes innatos y adquiridos del sistema inmune de la mucosa (Deplancke y Gaskins, 2001), por lo que su alteración está involucrada en la patogénesis de diversas enfermedades (Maslowski y MacKay, 2011) al ser vital para el mantenimiento de la homeostasis intestinal (Moore *et al.*, 2011).

La lactancia basada en calostro y leche, contiene componentes bioactivos fundamentales para el desarrollo durante la etapa postnatal. Estos componentes, afectan la regulación de la apoptosis y mitosis y cumplen un rol importante en la reconstrucción del epitelio intestinal y su posterior adaptación a la ingestión de alimento sólido (Barszcz y Skomia, 2011).

Luego de la primera ingestión de calostro por parte de la cría, hay un incremento en el índice mitótico y una disminución en la apoptosis, que permite el intenso

crecimiento de la mucosa intestinal. Sin embargo, también hay periodos resaltantes de muerte celular programada que se dan principalmente en dos momentos. Uno durante el cambio gradual de los enterocitos fetales por el tipo adulto en las primeras semanas de vida como parte del crecimiento y maduración intestinal y el otro durante el periodo de destete, debido al cambio de dieta, asociándose a su vez con una disminución de la mitosis, facilitando así la presencia de desórdenes intestinales en dicho periodo (Zabielski *et al.*, 2008).

Se sugiere que la primera ingestión del calostro juega un papel clave al actuar como mecanismo de disparo en el desarrollo del tracto gastrointestinal en los lechones (Widdowson *et al.*, 1976; Xu, 1998). Estudios en lechones recién nacidos impedidos de mamar, alimentados sólo con agua o solución electrolítica, indican que no hay crecimiento de la mucosa gastrointestinal bajo esas restricciones, además de mostrar una menor velocidad de la síntesis proteica y actividad de la lactasa y maltasa en la mucosa intestinal a comparación de los que reciben calostro o leche (Widdowson *et al.*, 1976; Zhang *et al.*, 1997). Por otra parte, estudios morfométricos a nivel intestinal, indican que la ingesta excesiva de calostro en terneros estimula el desarrollo del tamaño de las vellosidades durante los primeros ocho días de vida, especialmente en el duodeno (Blattler *et al.*, 2001).

2.5.1.2 Factores de crecimiento y hormonas

Los factores de crecimiento y hormonas ejercen un papel regulador al estimular el crecimiento y maduración funcional del tejido gastrointestinal del neonato.

Algunos de estos factores descritos en la mayoría de mamíferos (humanos, cerdos, ratas, ratones y rumiantes, etc) son: factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β), factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 (IGF-1, IGF-2), péptido glucagón 2 (GLP 2) (Weaver *et al.*, 1990; Xu *et al.*, 2000; Petersen *et al.*, 2001; Cao *et al.*, Jasleen *et al.*, 2002; Elfstrand *et al.*, 2002; Burrin *et al.*, 2005 Drozdowski y Thomson; 2009).

Muchos de los factores de crecimiento se encuentran en el calostro y leche de los mamíferos (Trahair y Robinson, 1986); no obstante, deberán sobrevivir al proceso digestivo de la cría y llegar al intestino en concentraciones suficientes para poder unirse a sus receptores y así obtener estos efectos tróficos sobre el intestino neonatal y estimular el crecimiento y diferenciación celular (Odle *et al.*, 1996). En general, el calostro presenta una mayor concentración de estos factores a comparación de la leche, tal es el caso del IGF-I porcino que tiene una concentración 10 a 20 veces más alta en el calostro que en la leche; de la misma forma que el EGF porcino que presenta concentraciones más altas en el calostro mostrando un rápido declive posteriormente (Simmen *et al.*, 1988).

El EGF, producido en grandes cantidades en el calostro y leche tiene como función promover la proliferación y diferenciación de las células intestinales durante las etapas tempranas de la vida, la maduración funcional del intestino previo al destete y la proliferación epitelial del tubo digestivo adulto (Weaver *et al.*, 1990, Hardin *et al.*, 1993). Su administración oral incentiva el crecimiento y desarrollo funcional del intestino en ratas recién nacidas y cerdos (Berseth, 1987; Zijlstra *et al.*, 1994).

Se ha identificado la presencia del EGF y IGF-1 en el calostro y leche de alpacas; sin embargo, estos se encuentran en menor concentración en comparación con otras especies, aunque el comportamiento y propiedades son similares. El calostro de la alpaca presenta altas concentraciones de EGF y IGF-1 hasta que descienden rápidamente de modo abrupto hacia el primer mes de lactancia. Cabe resaltar que la leche de las alpacas sufre un descenso progresivo de las proteínas a partir de las 24 h posparto hasta el fin de la lactancia (Romano y Ferrando, 1996).

Otro componente importante es GLP-2, que en cerdos neonatos, estimula el incremento de la altura de las vellosidades y el peso del intestino (Petersen *et al.*, 2001), mientras que administrado por vía subcutánea en ratones crea el mismo efecto, además de un incremento en la profundidad de las criptas (Tsai *et al.*, 1997).

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es sintetizado en diversas células de los mamíferos, pero se encuentra también en la leche (Philipps *et al.*, 2002). Actúa promoviendo el crecimiento intestinal y estimulando la diferenciación celular (Dubé *et al.*, 2007). Su administración oral en cerdos incrementa el peso intestinal, contenido en proteínas, crecimiento de las vellosidades y la síntesis de ADN, además de estimular el crecimiento intestinal y función digestiva (Donovan *et al.*, 2004).

Las hormonas también desempeñan un papel central en el desarrollo y maduración del tracto gastrointestinal durante el período perinatal y neonatal en especies mamíferas, como ratones y rumiantes (Yeh y Moog, 1975; Trahair *et al.*, 1987).

Las hormonas adrenocorticales, intervienen en la regulación de la diferenciación morfológica, citológica y funcional de los mamíferos (Trahair y Sangild, 1997) y se cree son el principal factor involucrado en la maduración intestinal en ratas, siendo esenciales en el desarrollo postnatal del intestino (Marti y Fernandez-Otero, 1994).

La gastrina presenta concentraciones elevadas en el plasma fetal ovino en el período perinatal y tiene efectos tróficos sobre la mucosa gastrointestinal (Shulkes *et al.*, 1984), de igual forma se sugiere que la presencia de esta hormona en el contenido gástrico de cerdos es importante para la estimulación del desarrollo intestinal (Xu y Cranwell, 1991).

La leptina se ha identificado en el calostro y leche de diversas especies como ratones, ratas, cerdos y rumiantes (Wolinski *et al.*, 2003; Echeverry *et al.*, 2012) y actúa controlando el desarrollo del intestino delgado en el periodo neonatal. Su administración exógena es capaz de incrementar los niveles de la longitud del intestino delgado y mitosis, para luego intervenir en la desaparición de los enterocitos vacuolados fetales, que representaría un incremento de la renovación celular (Wolinski *et al.*, 2003).

2.5.2 Desarrollo de las funciones de absorción, digestión y secreción

La mucosa intestinal no solo sufre remodelaciones en su tejido sino también modificaciones en las funciones de digestión y absorción. Los cambios postnatales son provocados por la alimentación enteral, acción de los factores de crecimiento, hormonas y péptidos reguladores presentes en el calostro-leche y los secretados localmente en la mucosa gastrointestinal (Xu *et al.*, 2002).

Estudios en lechones y rumiantes neonatos, mencionan que el proceso de remodelación de la mucosa intestinal incluye la ampliación de la función absorptiva y adaptación de las enzimas del borde en cepillo, mejorando así las funciones de digestión y absorción. Esta remodelación incluye el cambio de las funciones del enterocito y el reemplazo de las células epiteliales fetales (enterocito tipo fetal o enterocito vacuolado) por una nueva generación de enterocitos (enterocitos tipo adulto) (Zabielski *et al.*, 2008).

Los enterocitos vacuolados representan estructuralmente al epitelio intestinal inmaduro, caracterizado por presentar grandes vacuolas vacías, constituyendo así el sistema canalicular apical. Estos enterocitos ya se observan en los fetos de la mayoría de mamíferos desde el segundo trimestre de la gestación y se mantienen temporalmente tras el nacimiento (Trahair y Sangild, 2002). Tanto la aparición como la desaparición de estos enterocitos muestran un patrón de desarrollo proximal-distal (Asari *et al.*, 1987, Tivey y Smith *et al.*, 1989).

Las características habituales de los enterocitos vacuolados, son la capacidad de transportar proteínas intactas a través del epitelio desde el lumen intestinal hacia la circulación por medio de vacuolas de transporte producidas por dichas células y digerir el contenido intestinal dentro de la célula por medio de las vacuolas digestivas presentes en ella (Baintner *et al.*, 2002). El transporte de macromoléculas se realiza mediante dos modos, la transcitosis específica y la transcitosis inespecífica. En la específica, las macromoléculas se adhieren a receptores específicos para el transporte a través del epitelio intestinal; mientras que en la inespecífica, el transporte se realiza mediante vesículas que se adhieren a la superficie de la membrana apical (Pacha, 2000).

Este sistema vacuolar está relacionado con el gran volumen de macromoléculas que recibe el neonato, especialmente los anticuerpos calostrales. Tras la primera toma de calostro los enterocitos incrementan su volumen debido a las proteínas que son absorbidas y almacenadas en grandes vacuolas (Zabielski *et al.*, 2008); sin embargo, aunque estas macromoléculas pueden captarse durante algunos días, hay una absorción máxima durante las primeras 24 horas post nacimiento (Robinson y Huxtable, 1993). Esto es crucial para los ungulados que nacen casi agammaglobulinémicos, ya que son capaces de transferir las inmunoglobulinas intactas a la circulación mediante el calostro ingerido tras del parto (Weström *et al.*, 1984).

El reemplazo de los enterocitos vacuolados fetales por enterocitos tipo adulto (carentes de vacuolas), se acompaña de modificaciones en la composición de los receptores de membrana, enzimas del borde en cepillo, proteínas transportadoras y contribuye al cierre de la barrera intestinal de los mamíferos (Baintner *et al.*, 2002; Zabielski *et al.*, 2008; Guilloteau *et al.*, 2009). Los enterocitos vacuolados de los lechones se pueden observar en el duodeno sólo al nacimiento, en el yeyuno durante los primeros días de vida y a los 21 días de edad ya no se observan en todo el intestino delgado (Skrzypek *et al.*, 2007); mientras que en corderos y terneros han sido registrados hasta los cinco y siete días después del nacimiento (Asari *et al.*, 1987; Baintner *et al.*, 2002). Cabe resaltar que la velocidad de desaparición de estas vacuolas podría ser un marcador de la maduración intestinal (Radberg *et al.*, 2001).

Por otro lado, la actividad de las enzimas intestinales de los mamíferos ya se puede observar desde la primera semana de vida de la cría, aunque hay diferencias temporales y espaciales entre especies debido a diversos factores, como el periodo de gestación y la cantidad y calidad de la dieta que la cría consuma tras su nacimiento (Zabielski *et al.*, 1999; Guilloteau *et al.*, 2009). En los lechones y terneros recién nacidos, la actividad de la lactasa es alta y presenta su máxima expresión en el yeyuno proximal, mientras que la sacarasa y maltasa están presentes en niveles bajos o indetectables en el mismo periodo (Zabielski *et al.*, 1999). Posteriormente, entre los dos a cuatro días de vida de los lechones, se describe un incremento de la actividad de las enzimas del borde de cepillo (Zhang *et al.*, 1997).

Otros productos de secreción, como la mucina segregada por las células caliciformes, ya se realizan desde etapas fetales; incrementándose durante el periodo postnatal temprano en los lechones (Brunsgaard, 1997). Por otro lado, la secreción de Cl^- activo ya es observado en el intestino delgado de ratones y lechones lactantes, al igual que en el colon distal de conejos en lactación. Mientras que la secreción de Ig A intestinal está presente en ratones lactantes (Pacha, 2000).

Estudios en crías de alpaca han evaluado la función de la mucosa del intestino delgado en el periodo postnatal temprano, mediante la identificación de proteínas transportadoras de glucosa SGLT-1 y GLUT-2, células endocrinas productoras de GLP-1, células de defensa productoras de lisozima y expresión de IgA. Logrando identificarlas ya desde el nacimiento o el primer día de edad de la alpaca (Rodriguez *et al.*, 2012; Hidalgo *et al.*, 2013; Lira *et al.*, 2013; Dionisio *et al.*, 2014).

Al nacer, los terneros tienen la estructura gastrointestinal bastante desarrollada, con contenido enzimático en las glándulas digestivas y el sistema regulador intestinal listo para trabajar; sin embargo, el tracto gastrointestinal todavía no es maduro. El grado de madurez del intestino dependerá de la especie, los factores nutricionales y bioactivos del calostro y leche, así como las sustancias reguladoras producidas por el propio animal (Guilloteau *et al.*, 2009). En lechones, se considera que el intestino “tipo adulto” se desarrolla entre las tres o cuatro semanas de edad (Robinson y Huxtable, 1993).

Se desconoce el tiempo de madurez del tracto intestinal en las alpacas, pero se considera que el estómago madura luego de las ocho semanas de vida (alrededor de los 56 días), siendo similar a las porciones tisulares de los compartimentos estomacales de los adultos (San Martín y Olazábal, 2005).

2.5.3 Cambios morfométricos de la mucosa del intestino delgado

Tras el nacimiento las diversas estructuras de la mucosa intestinal sufren cambios no sólo funcionales sino también estructurales, tal es el caso de las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn. Estos cambios están acompañados por un incremento de la velocidad de proliferación celular y actividad peristáltica en el intestino. Varían entre especies y porciones intestinales (Robinson y Huxtable, 1993; Pacha, 2000).

En terneros, la altura de las vellosidades del duodeno e íleon aumenta con la edad durante las primeras semanas de vida (Guilloteau *et al.*, 2009); mientras que en los lechones aumenta notoriamente al primer día (Xu *et al.*, 1992) para luego acortarse gradualmente a partir de la segunda semana de edad (Cera *et al.*, 1988).

En el caso de los corderos, la altura de las vellosidades proximales aumenta y la de las distales disminuye rápidamente, estableciéndose el gradiente de tamaño proximal-distal (vellosidades más altas proximalmente) a los seis días de edad (Trahair y Robinson, 1986; Attaix y Meslin, 1991; Guilloteau *et al.*, 2009). De modo similar, la altura de las vellosidades en ratones incrementa tras el nacimiento en las regiones proximales y se reduce en las distales, sin embargo el gradiente proximal-distal se establece recién a los 15 días de edad (Trahair, 1989; Gulbinowicz *et al.*, 2004).

Asimismo, tras el nacimiento del cordero hasta los seis días de edad, se observa el crecimiento de la pared intestinal, siendo más desarrollada la región proximal del intestino. Esto se atribuye al grosor de la mucosa intestinal que a su vez se ve influenciada por las variaciones morfométricas de la altura de sus vellosidades (Trahair y Robinson, 1986).

El ancho de las vellosidades intestinales en corderos, lechones y aves, aumenta con el paso de la edad durante el periodo postnatal temprano. Estudios en lechones en lactación mostraron vellosidades más anchas entre los 10-21 días de edad en comparación con los más jóvenes (Cera *et al.*, 1988; Shirazi-Beechey *et al.*, 1991; Arce *et al.*, 2008).

El número de las vellosidades disminuye con el transcurso de la edad en el caso de los ratones, según un estudio realizado en animales hasta los 35 días de edad (Vigueras *et al.*, 1999). En el caso de las aves, se observa un comportamiento contrario ya que el número se incrementa con el paso de la edad (Arce *et al.*, 2008).

Estudios en corderos, terneros, ratones y aves, mencionan que las criptas se vuelven más profundas gradualmente durante el periodo postnatal. En el caso de los corderos las criptas pueden duplicar su profundidad en las primeras semanas de vida, evidenciando mayor desarrollo en las criptas de las regiones proximales del intestino en las primeras semanas de lactación (Cera *et al.*, 1988; Attaix, 1991; Trahair y Robinson, 1986; Shirazi-Beechey *et al.*, 1991; Vigueras *et al.*, 1999; Gulbinowicz *et al.*, 2004; Guilloteau *et al.*, 2009). En el caso de los terneros en lactación, el crecimiento de las criptas es más notorio en el yeyuno (Guilloteau *et al.*, 2009). Por otro lado, estudios en ratones consideran que el número de criptas aumentan con la edad (Vigueras *et al.*, 1999).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Lugar de estudio

El estudio se llevó a cabo con alpacas provenientes de comunidades de Puno y Cusco. El procesamiento de las muestras y obtención de resultados se realizó en el Laboratorio de Fisiología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y el Laboratorio de Sanidad Animal del Servicio Nacional de Sanidad Agraria del Perú (SENASA), en el departamento de Lima.

3.2 Animales

Se trabajó con 40 alpacas aparentemente sanas, desde los 0 a 45 días de edad. La edad de estos animales se determinó mediante los registros zootécnicos de los propietarios y se distribuyeron en seis grupos etarios:

- RN (recién nacidos)
- 1-7 días
- 10-15 días
- 18-21 días
- 27-34 días
- 35-45 días

Los animales pertenecían a comunidades alpaqueras que tenían similares condiciones de manejo (tipo de crianza, alimentación y cuidado de las crías al nacer), y eran destinados al consumo humano por ser clasificados como descarte al presentar características fenotípicas inadecuadas para la producción de fibra, en su mayoría debido al color del vellón y ojo zarco.

Cabe resaltar que las alpacas del grupo RN estuvieron vivas al nacer y no recibieron ningún tipo de alimentación, a diferencia de las alpacas de los grupos etarios restantes que consumieron calostro materno tras el nacimiento, continuando con la leche materna durante la primera semana, para posteriormente iniciar el consumo de pastos naturales sin dejar el consumo de leche.

3.3 Toma de muestras

La toma de muestras se realizó entre los meses de febrero y marzo de los años 2009 y 2010. El manejo de los animales se realizó siguiendo los Principios directrices internacionales para la investigación biomédica que implica el uso de animales del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS).

Los animales se sacrificaron mediante sobredosis de pentobarbital sódico al 6.5% por vía endovenosa (yugular). Tras el sacrificio se aperturó la cavidad abdominal y expuso el tracto gastrointestinal. Luego de verificar que no existieran lesiones macroscópicas, se procedió a tomar las muestras por medio de cortes transversales de dos centímetros de grosor (Figura 1).

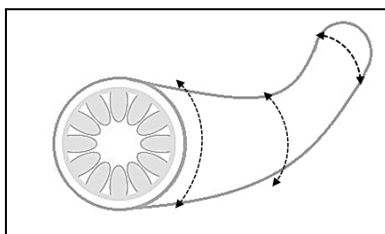


Figura 1. Cortes del intestino delgado de la cría de alpaca. Cortes transversales para obtener muestras del duodeno, yeyuno e íleon de la cría de alpaca. Las flechas punteadas muestran el recorrido del corte.

Se colectaron tres muestras del duodeno, tres del yeyuno y una del íleon, sumando 280 muestras en total (Cuadro 1).

Cuadro 1. Número de muestras por porción intestinal

Porción intestinal	Nº muestras/región intestinal			Nº de muestras/porción
	Proximal	Media	Distal	
Duodeno	1	1	1	3
Yeyuno	1	1	1	3
Íleon		1		1
Total de muestras/animal				7

Las luces intestinales de las muestras se lavaron con una solución de formol al 10%, para posteriormente ser fijadas en formol buferado al 10% y ser transportadas al Laboratorio de Fisiología Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria.

3.4 Procesamiento de las muestras

Las muestras se redujeron para obtener una muestra de medio centímetro aproximadamente, manteniendo la estructura circular del intestino. A continuación, las muestras enviaron al laboratorio de Sanidad Animal del Perú, donde se procesaron mediante el método histológico convencional para tejidos fijados (AFIP, 1995).

Este proceso se inició con la deshidratación mediante sucesivas inmersiones en alcohol etílico, seguida por el aclaramiento en xilol e inclusión en parafina, para luego ser refrigeradas. Al estar solidificadas, se obtuvieron secciones de tejido de cinco micras de grosor a través de cortes finos con un micrótopo, realizándose un corte histológico por muestra, obteniéndose un total 280 cortes. Posteriormente, las láminas se desparafinaron y rehidrataron con xilol y diferentes grados de alcohol terminando en

agua corriente, para ser coloreadas con Hematoxilina-eosina (H-E) y montarse con bálsamo de Canadá.

La identificación de las vellosidades intestinales, criptas de Lieberkühn y capas de la pared intestinal para su posterior morfometría, pudo realizarse utilizando la coloración hematoxilina-eosina, tal como se ha hecho en estudios morfométricos del intestino en ratones, cerdos, bovinos, aves, peces y humanos (Vigueras *et al.*, 1999, Hermes *et al.*, 2008; Ávila *et al.*, 2009; Gancarcikova *et al.*, 2009; Rodríguez *et al.*, 2011; Franco y Beltrán, 2012; Mezalira *et al.*, 2014).

3.5 Estudio morfométrico

Para el estudio morfométrico de los cortes histológicos del intestino delgado, se determinaron ocho variables:

- Altura de vellosidades intestinales (μm)
- Ancho de vellosidades intestinales (μm)
- Número de vellosidades intestinales/mm
- Profundidad de criptas de Lieberkühn (μm)
- Ancho de criptas de Lieberkühn (μm)
- Número de criptas de Lieberkühn/mm
- Longitud del eje cripta-vellosidad (μm)
- Grosor de la pared intestinal (μm)

El proceso se inició realizando la observación de las láminas histológicas con el microscopio trinocular Carl Zeiss (Primo Star, Alemania), para luego capturar las imágenes con objetivos de 4x, 10x y 40x con la cámara digital Canon Powershot (A 650i de 12 MP, Japón) acoplada al microscopio. Posteriormente, las imágenes se archivaron en formato TIF para conservar todos los detalles observados al microscopio y a continuación se midieron las variables con ayuda del software de procesamiento y análisis de imágenes Axiovision.

Las variables se midieron o contabilizaron en cada corte del duodeno, yeyuno e íleon de los seis grupos etarios. Se tomaron en cuenta a las vellosidades intestinales completas y las criptas de Lieberkühn con luz bien definida, estructura completa y perpendiculares a la muscular de la mucosa (Rodríguez *et al.*, 2011).

Para contabilizar las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn, se escogieron cinco puntos al azar por corte, donde se midió 1 milímetro de longitud paralelo a la base de las vellosidades, y se contaron el número de vellosidades y criptas en el área (Vigueras *et al.*, 2009; Franco y Beltrán, 2012) (Figura 2). Se contabilizaron 15 áreas por porción intestinal por animal.

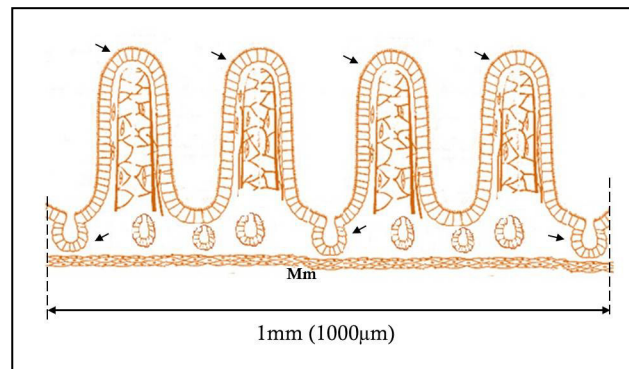


Figura 2. Conteo de vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca. Mm: muscular de la mucosa. Las flechas indican las vellosidades y criptas contabilizadas por milímetro.

Para medir el eje cripta-vellosidad, altura y ancho de las vellosidades, profundidad y ancho de las criptas; se escogieron al azar 10 ejes cripta-vellosidad por corte (Ríos *et al.*, 2004; Gancarcikova *et al.*, 2009).

La longitud del eje cripta-vellosidad se halló midiendo la distancia entre el ápice de la vellosidad hasta la base de la cripta. Mientras que la altura de las vellosidades se determinó midiendo la distancia entre el ápice y la base de la vellosidad. A su vez, la profundidad de las criptas se determinó midiendo la distancia entre la boca y la base de

la cripta (Rodríguez *et al*, 2011) (Figura 3). Se midieron 30 ejes cripta-vellosidad, 30 vellosidades y 30 criptas por porción intestinal por animal.

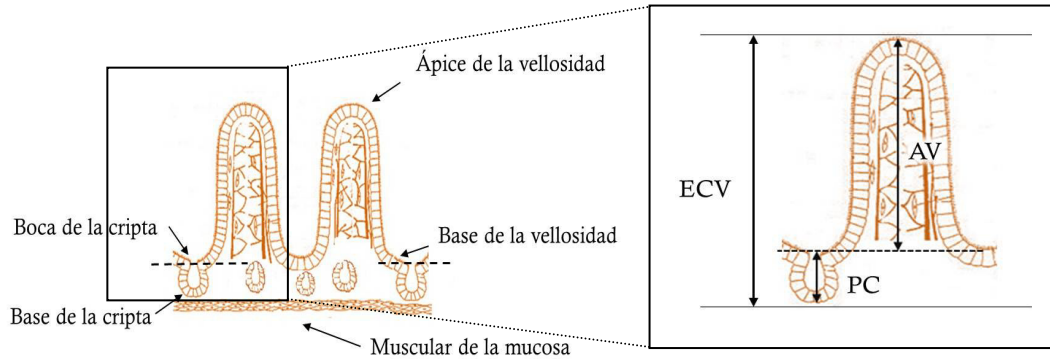


Figura3. Medición del eje cripta-vellosidad, altura de vellosidades intestinales y profundidad de criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca. ECV: Longitud del eje cripta-vellosidad. AV: Altura de la vellosidad. PC: Profundidad de la cripta. Las líneas punteadas indican la transición entre vellosidad y cripta.

El ancho de las vellosidades intestinales se halló promediando el ancho apical, medio y base. El ancho de las criptas de Lieberkühn se estableció midiendo la parte media de la cripta (Rodríguez *et al*, 2011) (Figura 4). Se midieron 30 vellosidades y 30 criptas por porción intestinal por animal.

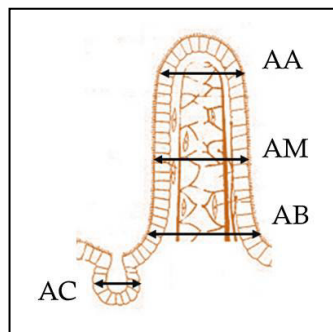


Figura 4. Medición del ancho de las vellosidades intestinales y criptas de Lieberkühn de la cría de alpaca. AA: Ancho apical de la vellosidad. AM: Ancho medio de la vellosidad. AB: Ancho base de la vellosidad. AC: Ancho de la cripta.

Para el cálculo del grosor de la pared intestinal, se tomaron cuatro puntos equidistantes en la serosa, por cada corte. Se midieron todas las capas en conjunto (Hermes *et al.*, 2008) (Figura 5). Se realizaron 12 mediciones por porción intestinal por animal.

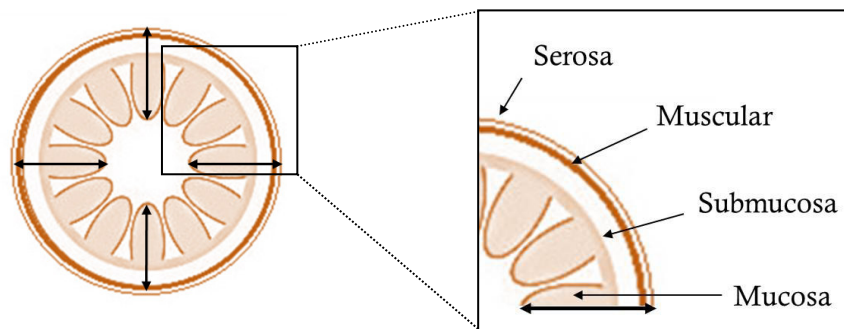


Figura 5. Medición del grosor de la pared intestinal de la cría de alpaca. Las flechas de sentido doble indican el recorrido de la medición. Nótese que toma todas las capas que conforman la pared intestinal.

3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa de estadística SPSS 15.0, presentando los valores como media \pm desviación estándar. La diferencia entre grupos etarios (RN, 1-7, 10-15, 18-21, 27-34, 35-45) y porciones intestinales (duodeno, yeyuno e íleon), se establecieron mediante el uso del análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) seguido por la comparación múltiple mediante la prueba de Tukey, definiéndose una significancia de $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

Cada variable medida en el duodeno, yeyuno e íleon, se presenta como media \pm desviación estándar y está distribuida por grupos etarios (RN, 1-7 días, 10-15 días, 18-21 días, 27-34 días y 35-45 días). Se presenta también la media \pm desviación estándar por porción intestinal desde el nacimiento a los 45 días de edad de la alpaca (RN-45 días).

El duodeno (Figura 6), yeyuno (Figura 7) e íleon (Figura 8) de las crías de alpaca presentan diferencia ($p < 0.05$) morfométrica entre porciones intestinales y entre edades durante los primeros 45 días de edad postnatal.

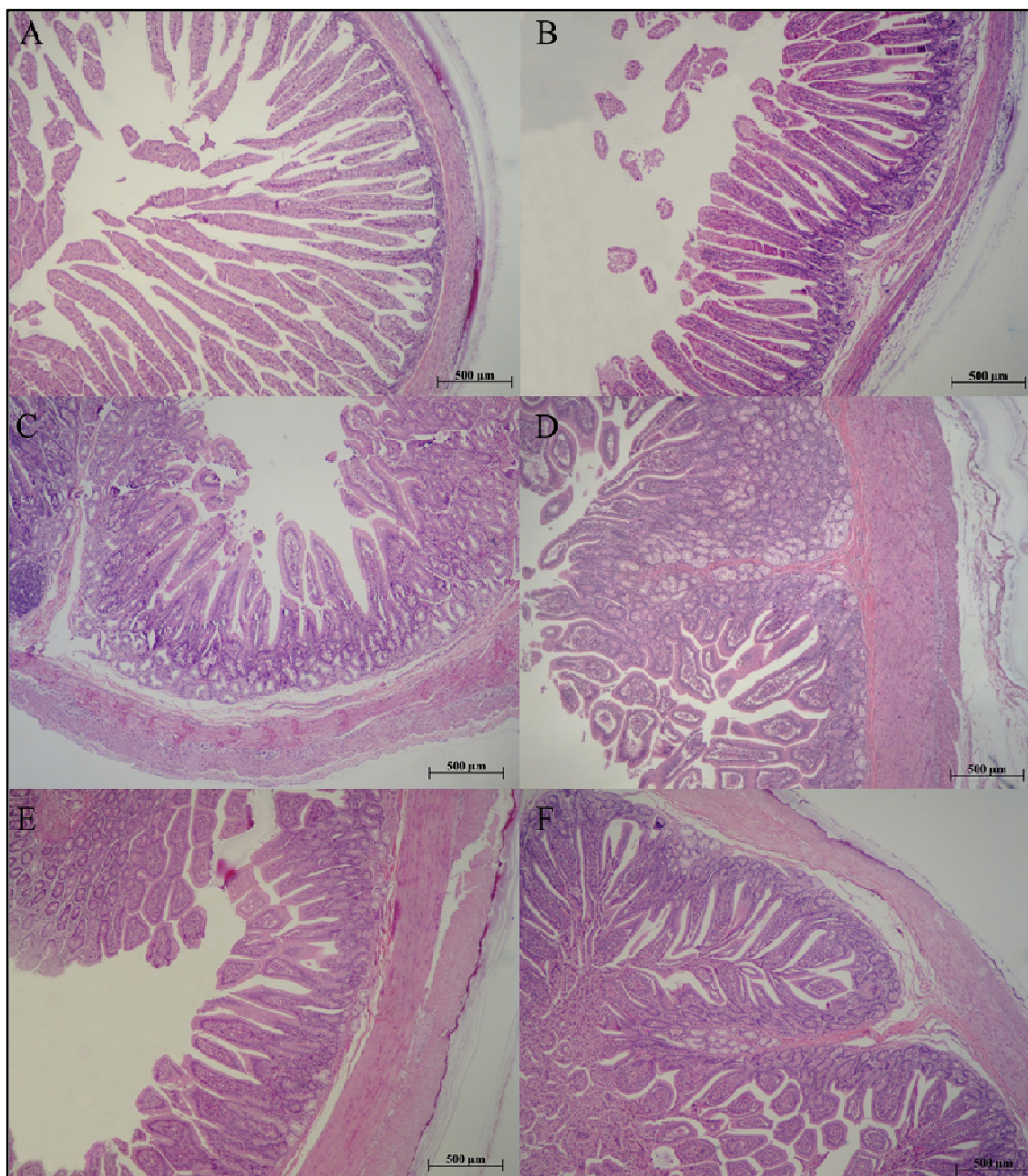


Figura 6. Cortes histológicos del duodeno de crías de alpaca hasta los 39 días de edad. A: Cría recién nacida (HE 4x). **B:** Cría de 1 día de edad (HE 4x). **C:** Cría de 11 días de edad (HE 4x). **D:** Cría de 33 días de edad (HE 4x). **E:** Cría de 36 días de edad (HE 4x). **F:** Cría de 39 días de edad (HE 4x).

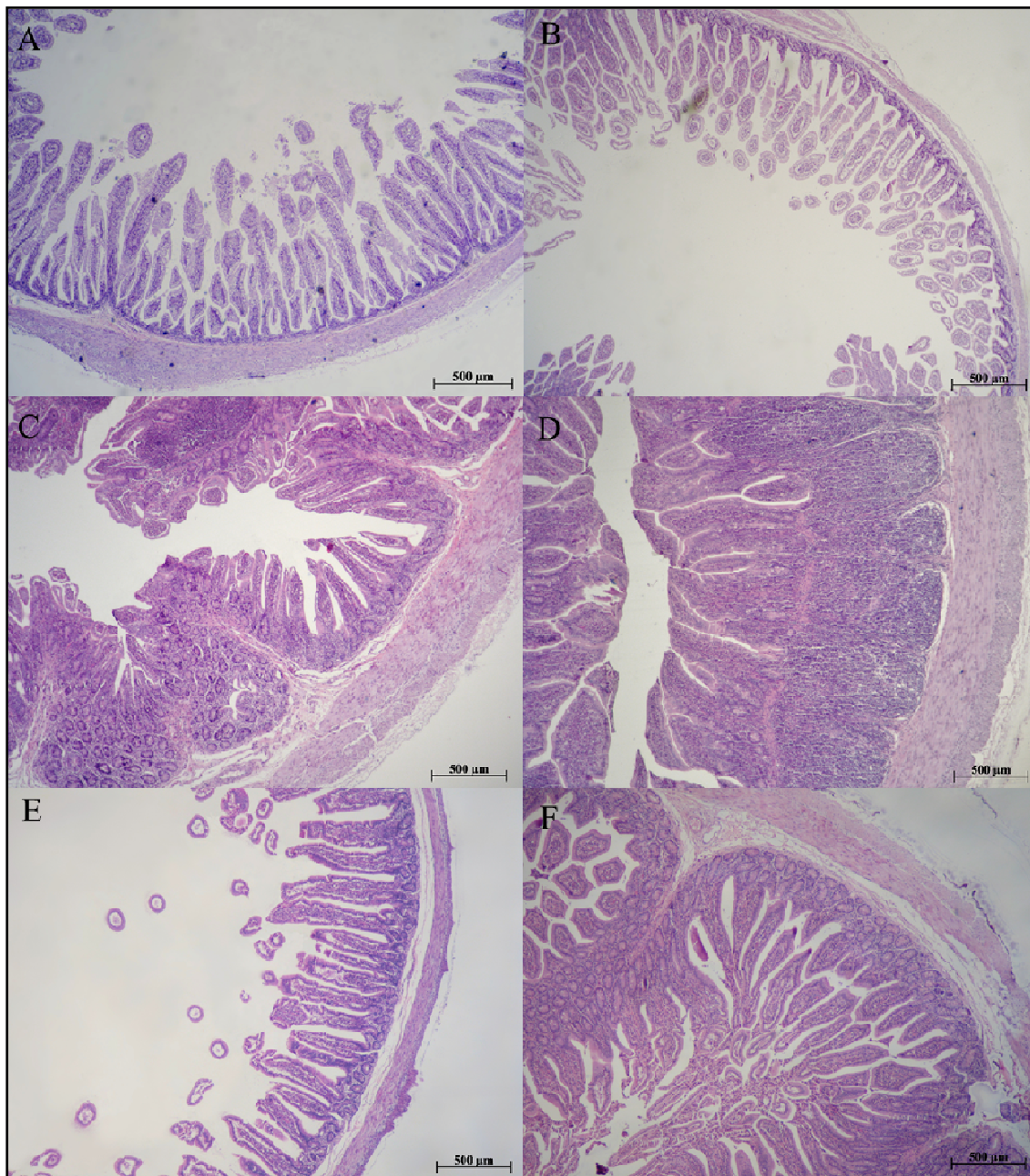


Figura 7. Cortes histológicos del yeyuno de crías de alpaca hasta los 37 días de edad. A: Cría recién nacida (HE 4x). **B:** Cría de 7 días de edad (HE 4x). **C:** Cría de 18 días de edad (HE 4x). **D:** Cría de 21 días de edad (HE 4x). **E:** Cría de 27 días de edad (HE 4x). **F:** Cría de 37 días de edad (HE 4x).

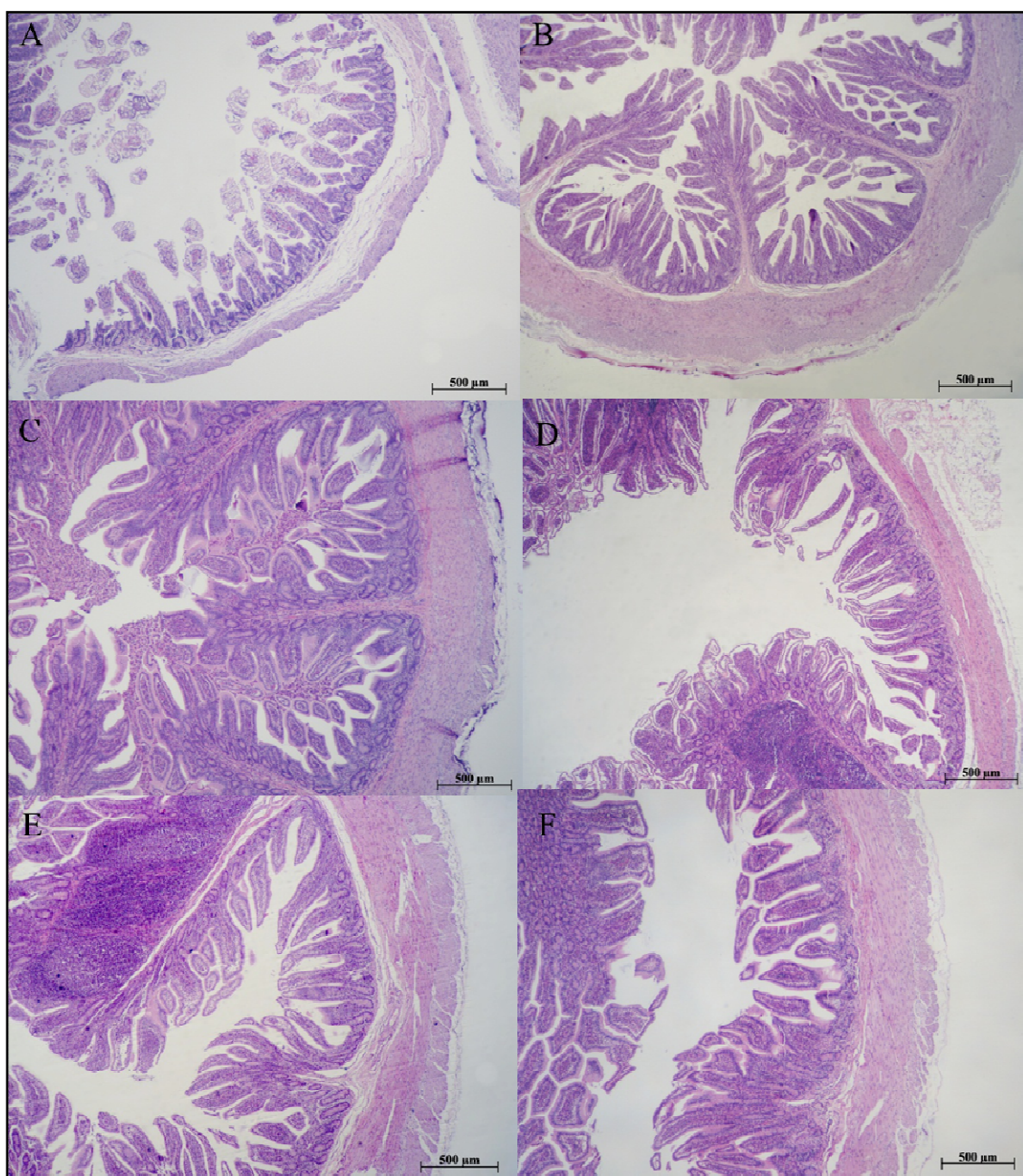


Figura 8. Cortes histológicos del íleon de crías de alpaca hasta los 43 días de edad.
A: Cría recién nacida (HE 4x). **B:** Cría de 5 días de edad (HE 4x). **C:** Cría de 10 días de edad (HE 4x). **D:** Cría de 27 días de edad (HE 4x). **E:** Cría de 37 días de edad (HE 4x). **F:** Cría de 43 días de edad (HE 4x).

4.1 Altura de vellosidades intestinales

La altura de las vellosidades del duodeno y yeyuno disminuyó ($p<0.05$) con el paso de la edad, en comparación con las alpacas recién nacidas. La disminución ($p<0.05$) se inició en el yeyuno en el grupo de 1-7 días, continuando en el duodeno en el grupo de 10-15 días, para mantenerse constante en adelante. En contraste, las vellosidades del íleon no tuvieron diferencia estadísticamente significativa en ningún grupo etario hasta los 45 días edad (Cuadro 2, Figura 9).

Pese a la disminución ($p<0.05$) de la altura de las vellosidades del duodeno y yeyuno en los grupos etarios antes mencionados, éstas fueron más ($p<0.05$) altas en comparación con la altura de las vellosidades del íleon, desde el nacimiento hasta los 18-21 días de edad de la cría (Cuadro 2, Figura 9).

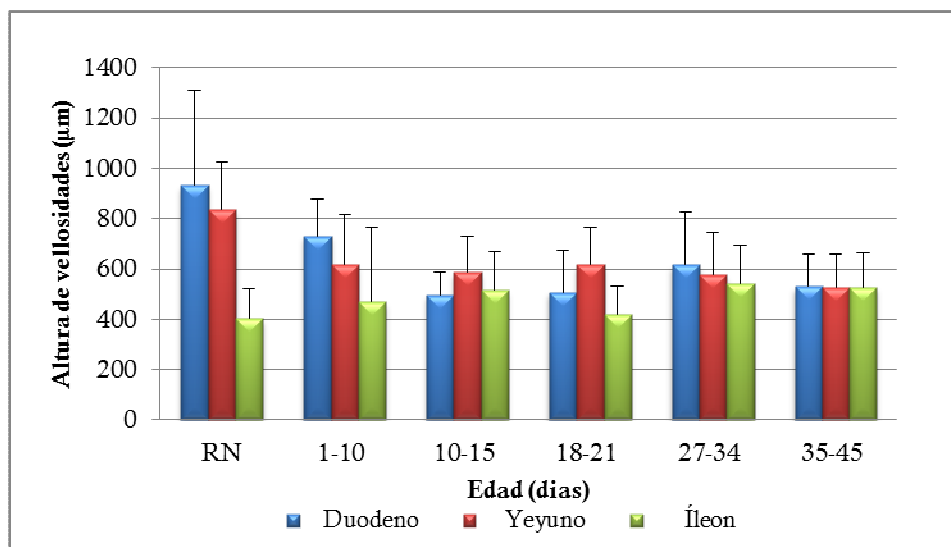


Figura 9. Altura de vellosidades intestinales de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 2. Altura de vellosidades intestinales (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	932.56 \pm 377.23 ¹	836.58 \pm 187.85 ¹	403.45 \pm 119.24 ^b
1-7	730.24 \pm 149.01 ^{1,2a}	617.72 \pm 200.40 ^{ab}	467.95 \pm 296.29 ^b
10-15	496.07 \pm 92.62 ^{3a}	586.71 \pm 141.93 ^b	515.94 \pm 151.21 ^{ab}
18-21	507.10 \pm 168.67 ^{3,4a}	616.89 \pm 148.50 ^b	420.80 \pm 111.77 ^c
27-34	617.40 \pm 206.94 ^{2,3}	576.09 \pm 166.73	541.35 \pm 153.65
35-45	530.70 \pm 128.83 ^{2,3}	525.17 \pm 135.72	528.12 \pm 136.52

RN: Recién nacidos

^{1,2,3,4} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre grupos etarios

^{abc} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre porciones intestinales

La altura promedio de las vellosidades intestinales hasta los 45 días edad, fue: 603.35 \pm 396.14 μm en el duodeno, 604.97 \pm 177.83 μm en el yeyuno y 495.55 \pm 178.41 μm en el íleon (Figura 10). Las vellosidades del duodeno y yeyuno son más altas ($p < 0.05$) con relación a las del íleon (Cuadro 10).

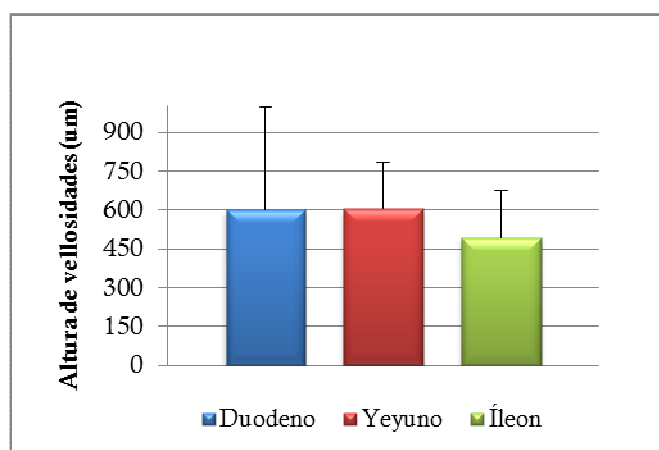


Figura 10. Altura promedio de las vellosidades intestinales del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.2 Ancho de vellosidades intestinales

Las vellosidades del duodeno, yeyuno e íleon incrementaron ($p<0.05$) su ancho paulatinamente. Este incremento ($p<0.05$) se dio a partir del grupo de 1-7 días en el íleon, 10-15 días en el duodeno y 18-21 días en el yeyuno en comparación con las alpacas recién nacidas (Cuadro 3, Figura 11).

El ancho de las vellosidades intestinales del duodeno y yeyuno no tuvieron diferencia estadísticamente significativa al nacimiento; sin embargo, éstas fueron más anchas ($p<0.05$) que las del íleon, en el mismo periodo. Dicha característica no se repitió en los grupos etarios restantes (Cuadro 3, Figura 11).

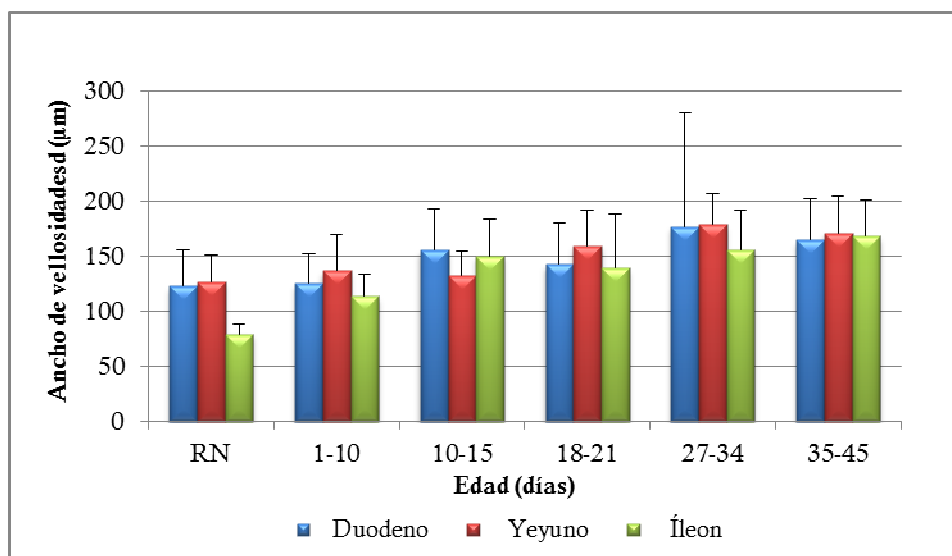


Figura 11. Ancho de vellosidades intestinales de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 3. Ancho de vellosidades intestinales (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	123.29 \pm 32.79 ¹	127.36 \pm 24.46	79.67 \pm 8.86 ^{1b}
1-7	125.52 \pm 26.61 ^{1,2ab}	137.29 \pm 32.51 ^a	114.03 \pm 19.69 ^{2b}
10-15	155.75 \pm 37.62 ^{2,3,4a}	132.57 \pm 21.80 ^b	150.15 \pm 33.65 ^{3ab}
18-21	142.83 \pm 37.75 ^{1,2,3}	159.50 \pm 32.95 ^{2b}	139.42 \pm 49.57 ^{2,3}
27-34	177.35 \pm 102.79 ⁴	178.79 \pm 27.89 ³	155.95 \pm 36.43 ³
35-45	164.89 \pm 37.50 ^{3,4}	171.21 \pm 33.37 ^{2,3}	168.48 \pm 32.60 ³

RN: Recién nacidos

^{1,2,3} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{ab} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El valor promedio del ancho de las vellosidades intestinales de los primeros 45 días de edad de la alpaca fue: 152.01 \pm 59.81 μm en el duodeno, 153.93 \pm 35.24 μm en el yeyuno y 146.90 \pm 41.33 μm en el íleon (Figura 12). Aunque los valores numéricos indican que las vellosidades del duodeno y yeyuno fueron más anchas que las del íleon, no se halló diferencia estadísticamente significativa entre ellos, durante los primeros 45 días de edad de la alpaca (Cuadro 10).

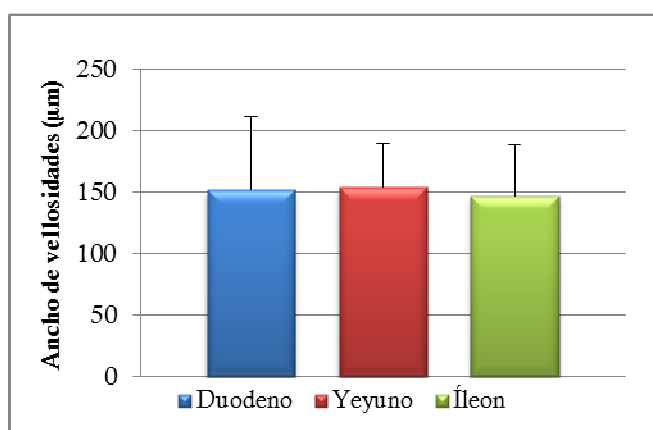


Figura 12. Ancho promedio de las vellosidades intestinales del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.3 Número de vellosidades intestinales/mm

El número de vellosidades intestinales/mm disminuyó ($p<0.05$) a medida que la edad de la cría fue avanzando. Esta disminución ($p<0.05$) se inició a los 1-7 días en el yeyuno y a los 10-15 días en el duodeno e íleon, continuando posteriormente en los demás grupos etarios (Cuadro 4, Figura 13).

El duodeno y/o yeyuno presentaron mayor ($p<0.05$) cantidad de vellosidades/mm a comparación del íleon, siendo esto más notorio a partir de los 27-34 días de edad de la alpaca (Cuadro 4, Figura 13).

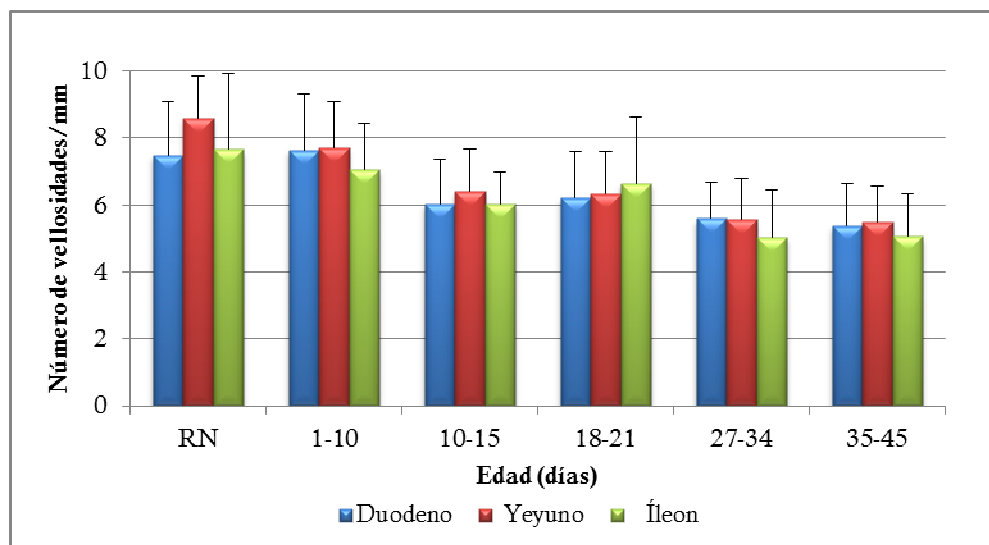


Figura 13. Número de vellosidades intestinales/mm de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 4. Número de vellosidades intestinales/mm distribuido por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	7.50±1.60	8.60±1.26 ¹	7.67±2.25 ¹
1-7	7.65±1.68 ^{ab}	7.73±1.36 ^{2a}	7.08±1.35 ^{1,2b}
10-15	6.04±1.32 ^{2,3}	6.42±1.25 ³	6.04±0.93 ^{2,3}
18-21	6.24±1.36 ²	6.33±1.25 ^{3,4}	6.65±1.98 ^{1,2}
27-34	5.60±1.10 ^{3,4}	5.56±1.24 ^{3,4}	5.04±1.40 ^{3b}
35-45	5.40±1.26 ^{4ab}	5.48±1.07 ^{4a}	5.06±1.27 ^{3b}

RN: Recién nacidos

^{1,2,3,4} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{ab} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El promedio del número de vellosidades intestinales contabilizadas en un milímetro fue: 6.20±1.59 en el duodeno, 6.17±1.50 en el yeyuno y 5.77±1.67 en el íleon (Figura 14). Se encontró diferencia estadísticamente significativa que indica que el número de vellosidades del duodeno y yeyuno es mayor al del íleon (Cuadro 10).

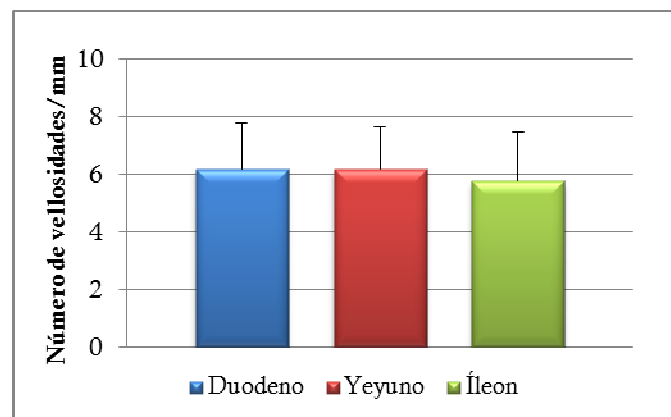


Figura 14. Número promedio de vellosidades intestinales/mm del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media ± desviación estándar.

4.4 Profundidad criptas de Lieberkühn

La profundidad de las criptas de Lieberkühn del intestino delgado aumentó ($p<0.05$) en diferentes edades. El crecimiento ($p<0.05$) de las criptas se evidenció tempranamente en el íleon y yeyuno, iniciándose en el grupo de 10-15 días y 18-21 días de edad respectivamente, mientras que en el duodeno se observó recién a los 35-45 días a comparación de las alpacas recién nacidas (Cuadro 5, Figura 15).

Al nacimiento de las alpacas, se hallaron criptas más profundas ($p<0.05$) en el duodeno en comparación al íleon; sin embargo, posteriormente las tres porciones intestinales no mostraron diferencia estadísticamente significativa en la profundidad de sus criptas, en la mayoría de grupos etarios (Cuadro 5, Figura 15).

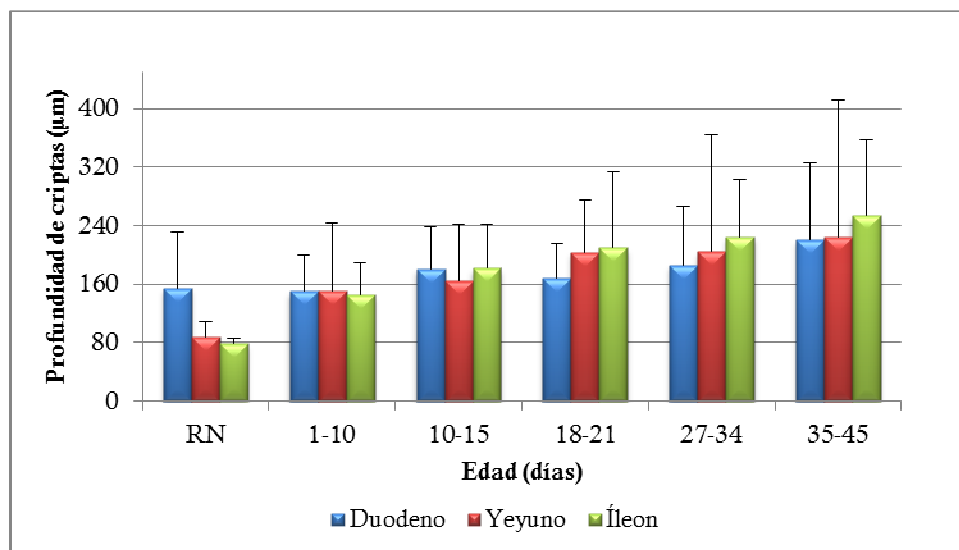


Figura 15. Profundidad de criptas de Lieberkühn de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 5. Profundidad de criptas de Lieberkühn (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	154.65 \pm 76.65 ^{1a}	88.28 \pm 20.07 ^{1ab}	78.76 \pm 8.00 ^{1b}
1-7	150.41 \pm 49.48 ¹	150.87 \pm 92.67 ^{1,2}	145.57 \pm 44.50 ^{1,2}
10-15	181.04 \pm 56.60 ^{1,2}	165.39 \pm 76.12 ^{1,2}	182.12 \pm 59.52 ^{2,3}
18-21	167.78 \pm 48.68 ^{1a}	203.60 \pm 72.00 ²	209.77 \pm 103.24 ^{2,3}
27-34	186.38 \pm 80.36 ^{1,2}	205.08 \pm 160.00 ²	224.94 \pm 77.84 ³
35-45	221.21 \pm 103.82 ²	224.64 \pm 186.34 ²	253.37 \pm 103.25 ³

RN: Recién nacidos

^{1,2,3} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{ab} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El promedio de la profundidad de las criptas de Lieberkühn hasta los 45 días de edad de la alpaca, fue: 186.82 \pm 82.13 μm en el duodeno, 190.51 \pm 132.70 μm en el yeyuno y 206.45 \pm 96.00 μm en el íleon (Figura 16). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre dichos valores (Cuadro 10).

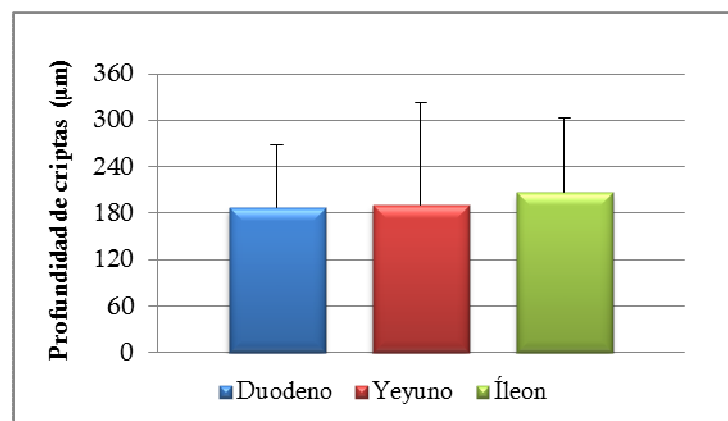


Figura 16. Profundidad promedio de las criptas de Lieberkühn del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.5 Ancho de criptas de Lieberkühn

Aunque el ancho de las criptas de Lieberkühn del duodeno, yeyuno e íleon tuvo diferentes valores numéricos en cada grupo etario. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre edades en ninguna porción intestinal (Cuadro 6, Figura 17).

De modo similar, las porciones duodeno, yeyuno e íleon no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre ellas en la mayoría de grupos etarios. El grupo de alpacas recién nacidas tuvo las criptas más anchas ($p < 0.05$) en el duodeno y yeyuno en comparación con el íleon (Cuadro 6, Figura 17).

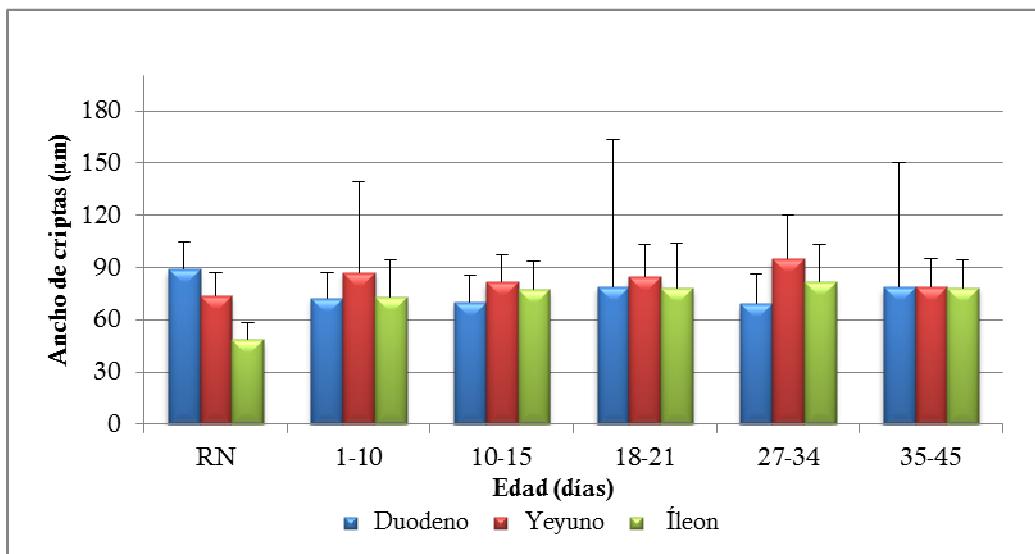


Figura 17. Ancho de criptas de Lieberkühn de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 6. Ancho de criptas de Lieberkühn (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	89.17 \pm 15.23	74.08 \pm 13.10	48.75 \pm 9.46 ^{1b}
1-7	72.58 \pm 14.48	87.04 \pm 52.11	73.08 \pm 21.30
10-15	70.18 \pm 15.15 ^a	81.68 \pm 15.85 ^b	77.26 \pm 16.28 ^{ab}
18-21	79.31 \pm 84.25	84.58 \pm 18.69	78.32 \pm 25.90
27-34	69.32 \pm 16.70	94.96 \pm 25.07	81.62 \pm 21.28
35-45	78.82 \pm 71.30	78.67 \pm 16.46	78.37 \pm 16.01

RN: Recién nacidos

^{1,2}Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{ab}Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El ancho promedio de las criptas de Lieberkühn del intestino delgado de la alpaca fue: 74.95 \pm 53.55 μm en el duodeno, 84.56 \pm 57.11 μm en el yeyuno y 76.82 \pm 21.26 μm en el íleon, sin presentar diferencia estadística entre ellas (Cuadro 10, Figura 18).

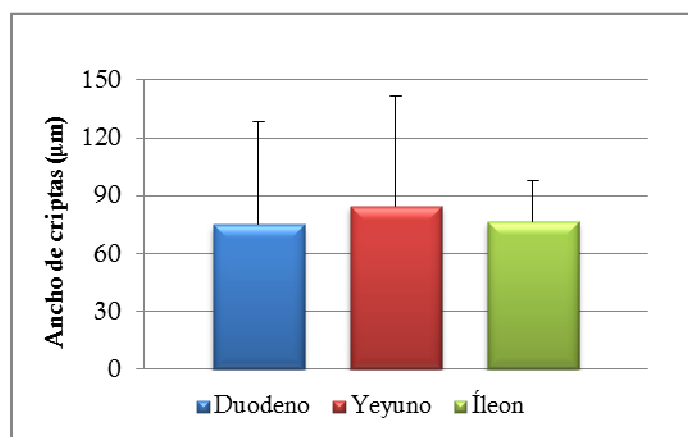


Figura 18. Ancho promedio de las criptas de Lieberkühn del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.6 Número de criptas de Lieberkühn/mm

Desde el nacimiento de las alpacas en adelante, se observó la disminución ($p<0.05$) progresiva del número de criptas/mm en las tres porciones intestinales. La disminución ($p<0.05$) se inició en el grupo de 1-7 días en el duodeno y yeyuno, seguida por el grupo de 10-15 días en el íleon (Cuadro 7, Figura 19).

El duodeno tuvo mayor ($p<0.05$) número de criptas/mm en comparación con el íleon, en el grupo de alpacas recién nacidas y de 27-34 días, en adelante. Mientras que en comparación con el yeyuno, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de grupos etarios (Cuadro 7, Figura 19).

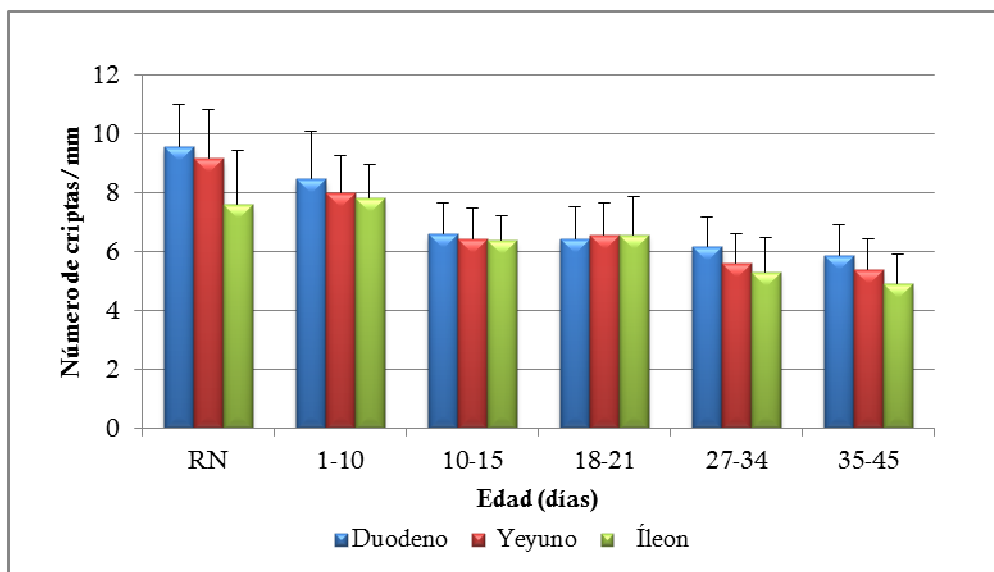


Figura 19. Número de criptas de Lieberkühn/mm de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 7. Número de criptas de Lieberkühn/mm de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	9.59±1.42 ^{1a}	9.18±1.66 ^{1ab}	7.60±1.82 ^{1,2b}
1-7	8.47±1.62 ²	8.00±1.26 ²	7.85±1.12 ¹
10-15	6.61±1.03 ³	6.42±1.06 ³	6.39±0.85 ^{3,4}
18-21	6.44±1.08 ^{3,4}	6.58±1.08 ³	6.57±1.31 ^{2,3}
27-34	6.17±1.02 ^{3,4a}	5.60±1.02 ⁴	5.31±1.16 ^{4,5}
35-45	5.88±1.05 ^{4a}	5.38±1.05 ^{4b}	4.91±1.01 ^{5c}

RN: Recién nacidos

^{1,2,3,4,5} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{abc} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El número promedio de criptas de Lieberkühn/mm fue: 6.68 ± 1.53 en el duodeno, 6.30 ± 1.52 en el yeyuno y 6.00 ± 1.55 en el íleon (Figura 20); mostrando diferencia estadísticamente significativa entre ellas, que indica que el duodeno tuvo la mayor ($p < 0.05$) cantidad de criptas hasta los 45 días de edad de la alpaca (Cuadro 10).

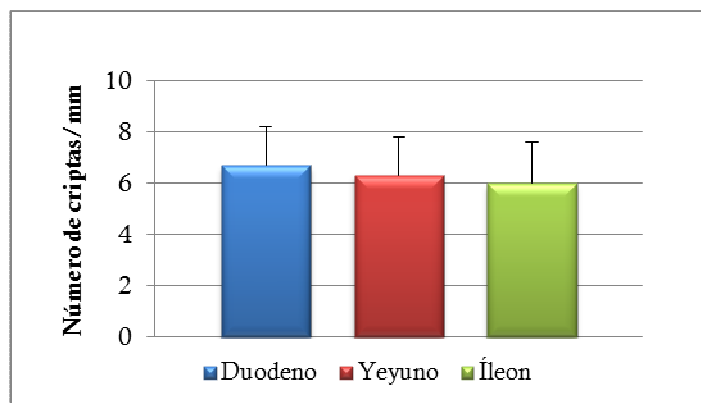


Figura 20. Número promedio de criptas de Lieberkühn/mm del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.7 Longitud del eje cripta-vellosidad

El eje cripta-vellosidad disminuyó ($p<0.05$) en el grupo de 1-7 días y 10-15 días en el duodeno y yeyuno respectivamente, en relación con las alpacas recién nacidas, manteniéndose constantes en adelante en ambas porciones. De modo contrario, la longitud el eje cripta-vellosidad del íleon se incrementó ($p<0.05$) a partir del grupo de alpacas de 27-34 días en comparación con las recién nacidas (Cuadro 8, Figura 21).

No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa entre la longitud del eje cripta-vellosidad del duodeno y yeyuno, pero si entre el eje del duodeno e íleon, siendo mayor ($p<0.05$) en el duodeno en relación con el íleon, en las crías recién nacidas (Cuadro 8, Figura 21).

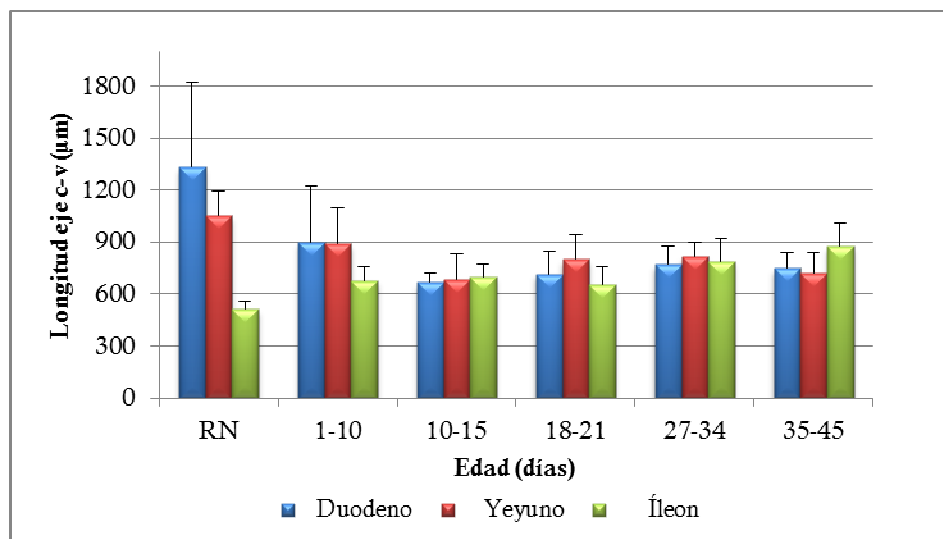


Figura 21. Longitud del eje cripta-vellosidad de crías de alpaca distribuida por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 8. Longitud del eje cripta-vellosidad (μm) de crías de alpaca distribuida por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	1330.93 \pm 488.89 ^{1a}	1050.34 \pm 146.12 ^{1ab}	511.99 \pm 46.99 ^{1b}
1-7	901.80 \pm 321.59	890.37 \pm 209.05 ^{1,2}	677.52 \pm 78.11 ^{1,2}
10-15	667.77 \pm 55.09	685.01 \pm 148.56 ²	700.60 \pm 73.41 ^{1,2,3}
18-21	713.93 \pm 129.23	801.26 \pm 140.21 ²	651.71 \pm 109.07 ^{1,2}
27-34	769.98 \pm 103.36	816.52 \pm 78.96 ^{1,2a}	787.92 \pm 129.23 ^{2,3}
35-45	748.09 \pm 92.24 ^a	722.05 \pm 116.33 ^{2ab}	873.83 \pm 132.08 ^{3b}

RN: Recién nacidos

^{1,2,3,4} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre grupos etarios

^{abc} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El eje cripta-vellosidad midió en promedio: 797.57 \pm 242.4 μm en el duodeno, 801.47 \pm 160.82 μm en el yeyuno y 735.15 \pm 146.08 μm en el íleon (Figura 22); sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre ellas (Cuadro 10).

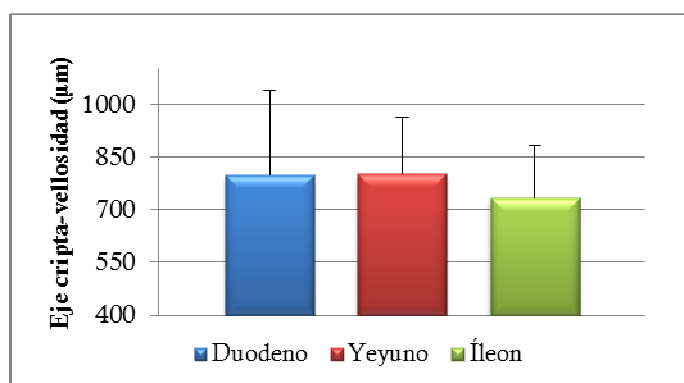


Figura 22. Longitud promedio del eje cripta-vellosidad del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

4.8 Grosor de la pared intestinal

La pared intestinal del duodeno, yeyuno e íleon aumentó ($p<0.05$) su grosor con el paso de la edad. El íleon fue la primera porción que mostró crecimiento ($p<0.05$), iniciándose a los 10-15 días en comparación con las crías recién nacidas y de 1-7 días de edad; mientras que la pared del yeyuno se engrosó a los 27-34 días de edad en comparación del grupo etario que lo precede. De modo contrario, el grosor de la pared del duodeno disminuyó ($p<0.05$) inicialmente, para luego engrosarse ($p<0.05$) en las crías de 35-45 días de edad en comparación con las alpacas de 10-15 y 18-21 días de edad (Cuadro 9, Figura 23).

Las paredes del duodeno fueron más gruesas ($p<0.05$) que las del yeyuno e íleon al nacimiento y en la mayoría de grupos etarios en adelante (Cuadro 9, Figura 23).

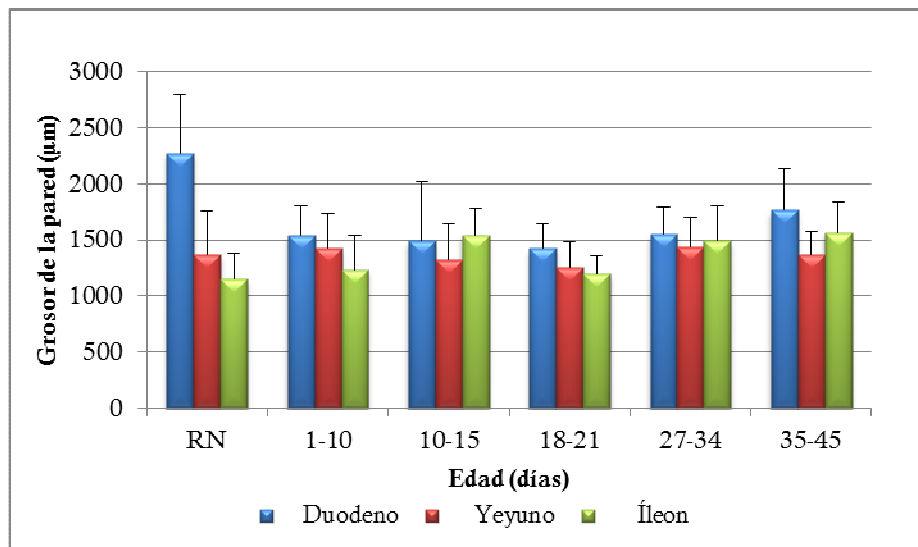


Figura 23. Grosor de la pared intestinal de crías de alpaca distribuido por porciones intestinales y grupos etarios. RN: recién nacidos. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 9. Grosor de la pared intestinal (μm) de crías de alpaca distribuido por grupos etarios y porciones intestinales

Edad (días)	Duodeno	Yeyuno	Íleon
RN	2274.31 \pm 522.91 ^{1a}	1374.37 \pm 382.78 ^{1,2}	1152.75 \pm 234.09
1-7	1542.64 \pm 263.22 ^{2,3}	1425.85 \pm 305.36 ^{1,2}	1235.21 \pm 309.12 ^b
10-15	1491.54 \pm 529.60 ²	1327.47 \pm 312.30 ^{1,2}	1542.43 \pm 243.91 ²
18-21	1423.23 \pm 222.83 ^{2a}	1257.27 \pm 223.00 ¹	1202.59 \pm 154.02
27-34	1549.24 \pm 238.22 ^{2,3a}	1436.00 \pm 262.59 ^{2b}	1497.85 \pm 304.85 ^{2ab}
35-45	1764.84 \pm 375.43 ^{3a}	1369.97 \pm 206.37 ^{1,2b}	1568.25 \pm 265.74 ^{2c}

RN: Recién nacidos

^{1,2,3} Números diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de los grupos etarios

^{abc} Letras diferentes indican diferencia estadística ($p < 0.05$) entre las medias de las porciones intestinales

El promedio del grosor total de la pared intestinal fue: 1625.51 \pm 389.95 μm en el duodeno, 1365.71 \pm 260.34 μm en el yeyuno y 1425.70 \pm 314.70 μm en el íleon (Figura 24). Se halló diferencia estadísticamente significativa entre porciones intestinales. Esto indica que las paredes del duodeno son las más gruesas ($p < 0.05$) durante los 45 primeros días de edad de la alpaca (Cuadro 10).

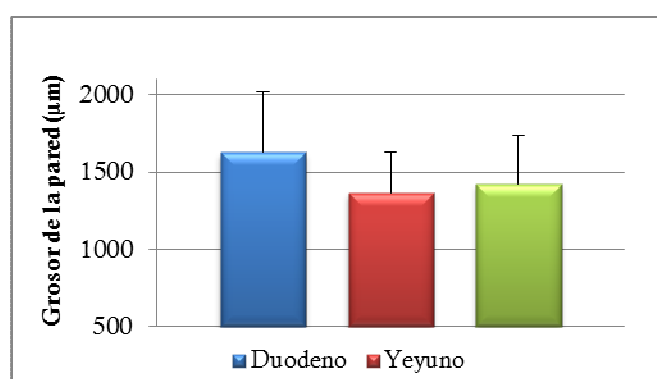


Figura 24. Grosor promedio de la pared intestinal del duodeno, yeyuno e íleon en los primeros 45 días de edad de las alpacas. Cada barra representa la media \pm desviación estándar.

Cuadro 10. Valores promedio (RN-45 días) de las variables medidas en el duodeno, yeyuno e íleon de las crías de alpaca

Porción	Altura de vellosidades (µm)	Ancho de vellosidades (µm)	Número de vellosidades/mm	Profundidad de criptas (µm)	Ancho de criptas (µm)	Número de criptas/mm	Longitud del eje C-V (µm)	Grosor de la Pared* (µm)
Duodeno	603.35±396.1	152.01±59.8	6.20±1.6	186.82±82.1	74.95±53.55	6.68±1.5 ^a	797.57±242.4	1625.51±390 ^a
Yeyuno	604.97±177.8	153.93±35.2	6.17±1.5	190.51±132.7	84.56±57.11	6.30±1.5	801.47±160.8	1365.71±260.3
Íleon	495.55±178.4 ^b	146.90±41.3	5.77±1.7 ^b	206.45±96	76.82±21.26	6.00±1.6	735.15±146.1	1425.70±314.7

^{ab} Letras diferentes indican diferencia estadística (p<0.05) entre porciones intestinales de la misma variable (columnas)

*Pared intestinal total

V. DISCUSIÓN

El presente estudio brinda datos básicos de la morfometría de las vellosidades intestinales, criptas de Lieberkühn y eje cripta-vellosidad de la mucosa intestinal del duodeno, yeyuno e íleon de las crías de alpaca, desde el nacimiento hasta los 45 días de edad. No hay estudios referentes al tema en alpacas ni otros camélidos sudamericanos.

Diversas especies como ratones, lechones, terneros, corderos y aves muestran un patrón proximal-distal en el desarrollo intestinal desde los primeros días de vida postnatal (Trahair y Robinson, 1986; Attaix y Meslin, 1991; Xu *et al.*, 1992; Banks, 1996; Gulbinowicz *et al.*, 2004; Ávila *et al.*, 2011). Esto quiere decir que las regiones proximales del intestino muestran un mayor desarrollo de sus estructuras (mayor altura, ancho, número, grosor) en comparación con las distales. En las crías de alpaca, se pudo observar dicho patrón desde el nacimiento, a diferencia de los corderos en los que se presenta en la primera semana de edad y ratones en los que se observa en la segunda semana (Trahair y Robinson, 1986; Trahair, 1989).

En general, las porciones con mayor desarrollo morfométrico intestinal en la alpaca fueron el duodeno y yeyuno, resultando favorable para la cría debido a que la mayoría de procesos absortivos se producen en las regiones proximales del intestino (Robinson y Huxtable, 1993).

Cabe resaltar que el eje cripta-vellosidad en la cría de alpaca, ocupó la mitad o más de la mitad del grosor de la pared intestinal total de la alpaca durante los primeros 45 días de edad, lo que significaría que la mucosa intestinal es la capa con mayor desarrollo durante las primeras semanas de edad. Esto es fundamental para la cría debido a que la absorción de los nutrientes se produce en la mucosa, por lo que un mayor grosor implicaría un mayor área para la absorción de los factores de crecimiento, péptidos reguladores y hormonas presentes en el calostro y leche, estimulando de ese modo el crecimiento y maduración funcional del tejido gastrointestinal del neonato (Trahair y Robinson, 1986; Drozdowski y Thomson; 2009).

Por tanto, el engrosamiento de la pared intestinal observado en las crías de alpaca hasta los 45 días de edad, está asociado al crecimiento de la mucosa y concuerda con diversas investigaciones que mencionan que el incremento del grosor de la pared intestinal depende básicamente del crecimiento de la mucosa intestinal (relacionado con un mayor síntesis de ADN y proteínas) a comparación de las demás capas intestinales (Moon y Joel, 1975; Patureau-Mirand *et al.*, 1990; Xu *et al.*, 1992).

Cabe mencionar que se han logrado identificar transportadores (SGLT-1, GLUT-2) para la absorción de glucosa (Rodríguez *et al.*, 2012), células endocrinas productoras de GLP-1 (Hidalgo *et al.*, 2013), células secretoras de péptidos antimicrobianos (Lira *et al.*, 2013) y expresión de defensinas (More *et al.*, 2011) e IgA (Dionisio *et al.*, 2014) en la mucosa del intestino delgado de la alpaca desde el nacimiento o primer día de edad. Esto podría tener relación con el crecimiento postnatal de la mucosa intestinal, ya que estudios en mamíferos indican que el crecimiento de la masa intestinal y el incremento de la edad de la cría, aumentan la capacidad de transporte y secreción del intestino (Pacha, 2000).

Diversos estudios sugieren que el consumo del calostro materno actúa como mecanismo de disparo en el desarrollo y crecimiento intestinal, tal es el caso de los lechones en los que el crecimiento de la mucosa es bastante notorio (Widdowson *et al.*, 1976; Xu, 1998; 1992; Zabielski *et al.*, 2008). En el caso de las alpacas, no se pudo observar el crecimiento de mucosa intestinal en la primera semana de edad (1-7 días) de las crías que consumieron el calostro de la madre en comparación con las recién nacidas (RN) que no lo hicieron. Esto podría ser una respuesta propia de la alpaca debido a la composición y cantidad-calidad de factores de crecimiento del calostro y leche de la

madre; sin embargo, este resultado pudo ser influenciado también por elementos externos como el mayor tiempo de exposición a factores ambientales y de manejo en las crías del grupo 1-7 días. La evaluación entre animales de la misma edad podría determinar más claramente la influencia del calostro en el crecimiento intestinal de la alpaca.

Se pudo observar que la morfometría intestinal de la alpaca varió en relación con la edad durante los primeros 45 días de edad de la alpaca. Algunas de las variables estudiadas aumentaron conforme la edad de la cría fue avanzando, mientras que otras disminuyeron. Los cambios morfométricos fueron significativos ($p < 0.05$) principalmente en la primera y segunda semana de edad (grupos de 1-7 y 10-15 días) de la alpaca, coincidiendo con el periodo de adaptación al medio extrauterino y los cambios alimenticios por la transición entre el consumo del calostro, leche y pastos naturales (Ramírez *et al.*, 1985; Fernández-Vaca, 2005; Martín *et al.*, 2010).

Por tanto, el acortamiento de las vellosidades que se presentó en la primera y segunda semana de edad (1-7 y 10-15 días) de la alpaca, podría asociarse a los cambios que experimentó el tracto gastrointestinal de la cría en relación a las variaciones de la dieta y flora bacteriana tras el nacimiento (Cera *et al.*, 1988; Xu *et al.*, 2000), por lo que podría considerarse como una respuesta de adaptación fisiológica. El acortamiento ($p < 0.05$) de las vellosidades intestinales de las crías de alpaca, coincide con los hallazgos postnatales en corderos, lechones y ratones; sin embargo, las porciones intestinales involucradas varían, ya que en las especies mencionadas el acortamiento se presenta en las regiones distales (Trahair y Robinson, 1986; Cera *et al.*, 1988; Attaix y Meslin, 1991; Guilloteau *et al.*, 2009) mientras que en la alpaca en las regiones proximales del intestino.

Gancarcikova *et al.* (2009), mencionan que la disminución de la altura de las vellosidades, puede provocar el incremento de la longitud del intestino como mecanismo de compensación a la reducción del área intestinal. Por lo que cabe destacar que el estudio realizado por Paredes (2010), describe el crecimiento notorio de la longitud intestinal en alpacas de la misma edad, pudiendo existir alguna relación con los hallazgos antes mencionados.

Por otro lado, el incremento ($p<0.05$) progresivo del ancho de las vellosidades a partir de la primera semana de edad (1-7 días) de la alpaca, concuerda con estudios postnatales en corderos, lechones y aves (Cera *et al.*, 1988; Shirazi-Beechey *et al.*, 1991; Arce *et al.*, 2008) e implicaría una mejora en la digestión y absorción de nutrientes (Mac Donal *et al.*, 2008) debido al incremento del área de absorción intestinal (Pelicano *et al.*, 2003), mejorando también la absorción de los factores de crecimiento del calostro y leche (Gancarcikova *et al.*, 2009). De modo contrario, la disminución paulatina del número de vellosidades intestinales/milímetro a partir de la primera semana de edad de la alpaca, podría resultar desfavorable para la cría al disminuir su área absorptiva; sin embargo, cabe resaltar que la disminución de las vellosidades en dicha área se puede atribuir al ensanchamiento de las mismas, con lo que se podría estar compensando dicha pérdida.

El incremento ($p<0.05$) de la profundidad de las criptas de Lieberkühn de las crías de alpaca en el grupo de 10-15 días de edad, podría indicar se produce un aumento de la producción celular o actividad proliferativa en la mucosa a partir de la segunda semana de edad, lo que redundaría en una digestibilidad más eficiente y mejor absorción del alimento ingerido por la cría (Gulbinowicz *et al.*, 2004; Zhou *et al.*, 2003). Dicho crecimiento con el paso de la edad, concuerda con lo descrito en estudios postnatales en diversos mamíferos (Cera *et al.*, 1988; Attaix, 1991; Trahair y Robinson, 1986; Shirazi-Beechey *et al.*, 1991; Vigueras *et al.*, 1999; Gulbinowicz *et al.*, 2004; Guilloteau *et al.*, 2009).

Los cambios morfométricos encontrados en la mucosa del intestino delgado de la alpaca durante los primeros 45 días de vida postnatal pueden haberse condicionado por la especie, la edad de la cría, el tipo de alimentación, la microflora intestinal, el estado inmunitario, entre otros (Gásquez y Blanco, 2004) y podrían afectar la capacidad de respuesta a los desafíos fisiológicos o patológicos de la cría en dicho periodo (Drozdzowski *et al.*, 2010).

VI. CONCLUSIONES

- La diferencia morfométrica ($p<0.05$) entre porciones intestinales se observa desde el nacimiento. El duodeno y yeyuno son las porciones más ($p<0.05$) desarrolladas morfométricamente.
- Las variaciones morfométricas ($p<0.05$) se presentan mayormente a la primera y segunda semana (1-7 y 10-15 días) de edad de la alpaca, en comparación con las crías recién nacidas.
- El ancho de las vellosidades, profundidad de las criptas y grosor de la pared intestinal aumenta ($p<0.05$) con el paso de la edad. De modo contrario, la altura de las vellosidades, número de vellosidades/mm, número de criptas/mm y longitud del eje cripta-vellosidad disminuye ($p<0.05$).

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. [AFIP] Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América. 1995. Métodos histotecnológicos. Washington DC: AFIP. 279 p.
2. Ameghino E, De Martini J. 1991. Mortalidad en crías de alpacas. Boletín de Divulgación del Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura (IVITA). UNMSM. Lima. 71 p.
3. Ainsworth AM, Koss AM, Hogan LD, Isenberg IJ. 1995. Higher proximal duodenal mucosal bicarbonate secretion is independent of Brunner's glands in rats and rabbits. *Gastroenterology* 109 (4): 1160-1166.
4. Arce MJ, Ávila GE, Lopez CC. 2008. Comportamiento productivo y cambios morfológicos en vellosidades intestinales del pollo de engorda a 21 días de edad con el uso de paredes celulares del *Saccharomyces cerevisiae*. *Vet Méx* 39 (2): 223-228.
5. Asfaha S, MacNaughton WK., Appleyard CB, Chadee K, Wallace JL. 2001. Persistent epithelial dysfunction and bacterial translocation after resolution of intestinal inflammation. *Am J Physiol* 281 (3):G635-G644.
6. Asari M, Kawaguchi N, Wakui S, Fukaya K, Kano Y. 1987. Development of the bovine ileal mucosa. *Acta Anat* 129 (4):315-324.

7. Attaix D, Meslin JC. 1991. Changes in small intestinal mucosa morphology and cell renewal in suckling, prolonged suckling, and weaned lambs. *Am J Physiol* 261(4): R811- 818.
8. Auxiliadora M. 2005. Inoculação de salmonella enterica subespecie enterica sorovar Enteritidis fagotipo 4 em ovos embrionados de duas linhagens de Frango de corte. Tesis de Doctorado. Brasil: Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás. 113 p.
9. Ávila D, Niño A, Parra A, Rodríguez P, Tarazona J, Torres G. 2011. Descripción morfométrica de las vellosidades intestinales en bovinos. *Cultura Científica* (7): 50-60.
10. Baintner K. 2002. Vacuolation of the young. En: Zabielski R, Gregory PC, Weström B, eds. *Biology of the Intestine in Growing Animals*. Amsterdam: Elsevier Science: 55-110.
11. Banks W. 1996. *Histologia veterinaria aplicada*. 2º ed. Editorial Manual Moderno. 750 p.
12. Barszcz M, Skomia J .2011. The development of the small intestine of piglets - chosen aspects. *J Anim Feed Sci* 20 (1): 3-15.
13. Berseth CL.1987. Enhancement of intestinal growth in neonatal rats by epidermal growth factor in milk. *Am J Physiol* 253(5):G662-5
14. Blattler U, Hammon H, Morel C, Philipona Ch, Rauprich A, Rome´ V, Le Huerou-Luron I, Guilloteau P, Blum J. 2001. Feeding Colostrum, its Composition and feeding duration variably modify proliferation and morphology of the intestine and digestive enzyme activities of neonatal calves. *J Nutr* 131(4): 1256 -1263.
15. Brandtzaeg P, Johansen F. 2005. Mucosal B Cells: Phenotypic characteristics, transcriptional regulate homing properties. *Inmunol Rev* 206: 32-63.
16. Brunsgaard G. 1997. Morphological characteristics, epithelial cell proliferation, and crypt fission in cecum and colon of growing pigs. *Dig Dis Sci* 42 (11): 2384-2393.

17. Buddington R, Elnif J, Puchal-Gardiner A, Sangild P. 2001. Intestinal apical amino acid absorption during development of the pig. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 280 (1): 241-247
18. Buresi CM, MacNaughton KW. 2003. Intestinal Epithelial Secretory Function: Role of Proteinase-Activated Receptors. *Drug Dev Res* 59 (4):386-394.
19. Bustinza V. 2001. La alpaca, conocimiento del gran potencial andino. Libro 1. Universidad. Nacional del Altiplano. Perú. 496p.
20. Cera KR, Mahan DC, Cross RF, Reinhart GA, Whitmoyer RE. 1988. Effect of age, weaning and postweaning diet on small intestinal growth and jejunal morphology in young swine. *J Anim Sci* 66 (2):574-584.
21. Cerutti A, Rescigno M. 2008. The Biology of Intestinal Immunoglobulin A Responses. *Immunity* 28 (6): 740-750.
22. Clevers H, Bevins C. 2013. Paneth Cells: Maestros of the Small Intestinal Crypts. *Annu Rev Physiol* (75): 289-311.
23. Coutinho HB, Robalinho TI, Coutinho VB, Amorin AM, Almeida JR, Filho, JT, Walker E, King G, Sewell HF, Wakelin, D. 1996. Immunocytochemical demonstration that human duodenal Brunner's glands may participate in intestinal defence. *J Anat* 189 (1):193-7.
24. Cummins AG, Thompson FM. 2002. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 51 (5): 748-754.
25. Davis CW, Dickey BF. 2008. Regulated airway goblet cell mucin secretion. *Annu Rev Physiol* 70:487-512.
26. De Genst E, Saerens D, Muyldermans S, Conrath K. 2006. Antibody repertoire development in camelids. *Dev Com Immunol* 30: 187-198.
27. Dekaney CM, Bazer FW, Jaeger LA. 2007. Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small intestine. *Anat Rec* 249(4):517-23.

28. De la Torre R. 2006. Estudio de la regulación de la expresión de genes epiteliales intestinales en respuesta a los fenómenos de diferenciación y apoptosis. Tesis de Doctorado. España: Univ. Granada. 233 p.
29. De Santa Bárbara P, Van den Brink G, Roberts D. 2003. Development and differentiation of the intestinal epithelium. *Cell Mol Life Sci* 60 (7): 1322-1332.
30. Dellman HD. 1994. *Histología Veterinaria*. 2ª ed. España: Acribia. 398 p.
31. Deplancke B, Gaskins R. 2001. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr* 73 (6): 1131S-1141S.
32. Dionisio CJ, Manchego SA, Chiok CK, Sandoval CN, More BJ, Danilo Pezo CD, Rivera GH. 2014. Cinética de expresión de inmunoglobulina a en el epitelio intestinal de crías de alpaca (*Vicugna pacos*). *Rev investig vet Perú* 25 (2): 151-161.
33. Doe WF. 1989. The intestinal immune system. *Gut* 30: 1679-1685.
34. Donovan SM, Hartke JL, Monaco MH, Wheeler MB. 2004. Insulin-like Growth Factor-I and Piglet Intestinal Development. *J Dairy Sci* 87:E47-E54
35. Drozdowski L, Thomson A. 2009. Intestinal hormones and growth factors: Effects on the small intestine. *World J Gastroenterol* 15 (4): 385-406.
36. Drozdowsky A, Clandinin T, Thomson A. 2010. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology. *World J Gastroenterol* 16 (7): 787-799.
37. Dubé PE, Forse CL, Bahrami J, Brubaker PL. 2007. The essential role of insulin-like growth factor-1 in the intestinal tropic effects of glucagon-like peptide-2 in mice. *Gastroenterology* 131(2):589-605.
38. Echevarry MD, Penagos F, Ruiz-Cortes ZT. 2012. Papel de la leptina y su receptor en la glándula mamaria bovina. *Rev Colom Cienc Pecua* 25 (3).

39. Elfstrand L, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, Nyberg L, Åkesson B. 2002. Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *Int Dairy J* 12 (11): 879-887.
40. Fernández-Baca S. 2005. Situación actual de los camélidos sudamericanos en Perú. Proyecto de Cooperación Técnica en apoyo de la crianza y aprovechamiento de los Camélidos Sudamericanos en la Región Andina TCP/RLA/2914. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).
41. Fernández D, Tabacchi L, Sandoval N, Perales R, Santillán G. 1999. Caracterización de la estructura histológica de los órganos linfoides en alpacas (*Lama pacos*). *Rev Inv Vet* 10 (2):1-10.
42. Fernandez MI, Pedron T, Tournebise R, Olivo-Marin JC, Sansonetti PJ, Phalipon A. 2003. Anti-inflammatory role for intracellular dimeric immunoglobulin a by neutralization of lipopolysaccharide in epithelial cells. *Immunity* 18: 739-749.
43. Franco RJ, Beltrán AL. 2012. Variaciones morfométricas a nivel de las vellosidades en intestino anterior y posterior, en Cachama blanca (*Piaractus brachipomus*) con la inclusion de Morera (*Morus alba*) al 15 % en la etapa de ceba. *Rev Citecsa* 2 (3).
44. García SA, Castrejón MF, De la Cruz Palomino LF, Gonzales GJ, Murillo Lopez de Silanes MD, Salido RG. 1995. Fisiología Veterinaria. 1ªed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill. 800p.
45. García VW. 2005. Reproducción en camélidos sudamericanos domésticos. En: San Martín F, Pezo CD, Olazábal LJP, Franco FF. Manual del técnico alpaquero. p 7-28.
46. Gancarcikova S, Buleca V, Zitnan R, Nemcova R, Scirankova L, Koscova J, Mudronova D, Hluchy M, Huska M. 2009. Postnatal morphological development and production of short-chain fatty acids in the digestive tract of gnotobiotic piglets. *Veterinární Medicína* 54 (4): 156-168.

47. Gásquez OA, Blanco RA. 2004. Tratado de Histología veterinaria. Barcelona: Masson. 462 p.
48. Garmendia AE, Palmer GH, De Martin JC, McGuire TC. 1987. Failure of passive immunoglobulin transfer: a major determinant of mortality in newborn alpacas (*Lama pacos*). Am J Ve Res 48: 1472-1476.
49. Godlewski MM, Słupecka M, Woliński J, Skrzypek T, Skrzypek H, Motyl T, Zabielski R. 2005. Into the unknown--the death pathways in the neonatal gut epithelium. J Physiol Pharmacol 56 (3): 7-24.
50. Gordon JI, Schmidt GR, Roth KA. 1992. Studies of intestinal stem cells using normal, chimeric and transgenic mice. Faseb J 6 (12): 3039-50.
51. Guilloteau P, Zabielski JW, Blum. 2009. Gastrointestinal tract and digestion in the young ruminant: Ontogenesis, adaptations, consequences and manipulations. J Physiol Pharmacol 60 (3): 37- 46.
52. Gulbinowicz. 2004. Morphometric analysis of the small intestine in wild type mice C57BL/6J - a developmental study. Folia Morphol 63 (4): 423-430.
53. Hardin JA, Buret A, Meddings JB, Gall DG. 1993. Effect of epidermal growth factor on enterocyte brush-border surface area. Am J Physiol 264:G312-8.
54. Henning SJ. 1981. Postnatal development: coordination of feeding, digestion, and metabolism. Am J Physiol 241: G199-G214.
55. Hermes C, Fernandes de AJ, Almeida AE, Gonçalves SD. 2008. Intestinal Ascending Colon Morphometrics in Rats Submitted to Severe Protein Malnutrition. Int J Morphol 26(1):5-11.
56. Hidalgo PC. 2013. Estudio de células productoras del péptido similar al glucagón tipo-1 (GLP-1) en intestinos de alpacas. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 58 p.

57. Holgado R. 1972. Descripción macro y microscópica del intestino delgado de la alpaca. Tesis bachillerato Fac. de Med. Vet. Y Zootec. Puno: Univ. Nac. Del Altiplano.
58. Jasleen J, Ashley SW, Shimoda N, Zinner MJ, Whang EE. 2002. Glucagon-like peptide 2 stimulates intestinal epithelial proliferation in vitro. *Dig Dis Sci* 47 (5): 1135-40.
59. Jenssen H, Hamill P, Hancock R. 2006. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 19: 491-511.
60. Jones RG., Li X, Gray PD., Kuang J, Clayton F, Samowitz SW, Madison BB, Gumucio DL, Kuwada DK. 2006. Conditional deletion of beta1 integrins in the intestinal epithelium causes a loss of Hedgehog expression, intestinal hyperplasia, and early postnatal lethality. *J Cell Biol* 175 (3): 505-14.
61. Keshav S. 2006. Paneth cells: leukocytelike mediators of innate immunity in the intestine. *J Leukocyte Biol* 80: 500-508.
62. Kim YS, Ho SB. 2010. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Curr Gastroenterol Rep* 12 (5): 319-330.
63. Lira MB, Cueva MS, Rodríguez GJ, Ayón SA, Zanuzzi C, Barbeito C, Falcón PN, Vásquez CM. 2012. Identificación de las células de Paneth en el intestino delgado de alpacas en los primeros 21 días de edad. *Rev Inv Vet Perú* 23 (2): 138-146.
64. Mac Donal O, Chediack GJ, Caviedes-Vidal E. 2008. Isolation of epithelial cells, villi and crypts from small intestine of pigeons (*Columba livia*). *Biocell* 32 (3): 219-227.
65. Marcondes M, Macéa J, Tavares J. 2006. Quantitative Study of Brunner's Glands in the Human Duodenal Submucosa. *Int J Morphol* 24(1):7-12.
66. Marti A, Fernandez-Otero MP. 1994. Prostaglandin E2 accelerates enzymatic and morphological maturation of the small intestine in suckling rats. *Biol Neonate* 65: 119-125.

67. Martín C, Pinto CE, Cid MD. 2010. Camélidos sudamericanos: estado sanitario de sus crías. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 4 (1): 37-50.
68. Maslowski KM, Mackay CR. 2011. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 12(1):5-9.
69. Mayol J, Fernández-Represa JA. 1998. Chloride secretion in the intestinal epithelium: channels, ions, and intracellular signaling. *Rev Esp Enferm Dig* 90 (10): 714-21.
70. Mellitzer G, Beucher A, Lobstein V, Michel P, Robine S, Kedinger M, Gradwohl G. 2010. Loss of enteroendocrine cells in mice alters lipid absorption and glucose homeostasis and impairs postnatal survival. *J Clin Invest* (5): 1708-21.
71. Montalvo AC. 1966. Contribución al estudio de la morfología de la alpaca (*Lama pacos*). Estudio histológico e histoquímico del intestino. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos.
72. Mezalira TS, Kazue OL, Ranulfo JR, Franco GP, Previato do Amaral, Satie SS. 2014. Morfometria do intestino delgado de frangos de corte recebendo dietas suplementadas ou não com probiótico e/ou prebiótico. *Enciclopédia biosfera* 10 (18).
73. More BJ, Manchego SA, Sandoval CN, Ramírez VM, Pezo CD, Lam Chiok CK, Rivera GH. 2011. Detección genómica y expresión de péptidos antimicrobianos (α - y β -defensinas) en mucosa intestinal de crías de alpaca (*Vicugna pacos*). *Rev Inv Vet Perú* 22 (4): 324-335.
74. Moon HW, Joel DD. 1975. Epithelial cell migration in the small intestine of sheep and calves. *Am J Vet Res* 36 (2): 187-189.
75. Moore T, Hanson C, Anderson-Berry A. 2011. Colonization of the Gastrointestinal Tract in Neonates. A Review. *Infant Child Adolesc Nut* 3 (5): 5291-295.
76. Morgan CJ, Coutts AGP, McFadyen MC, King TP, Kelly D. 1996. Characterization of IGF-I receptors in the porcine small intestine during postnatal development. *J Nutr Biochem* 7 (6): 339-347.

77. Murek M, Kopic S, Geibel J. 2010. Evidence for intestinal chloride secretion. *Exp Physiol* 95 (4): 471-8.
78. Neu J, Douglas-Escobar M. 2008. Gastrointestinal Development: Implications for Infant Feeding. En: Duggan C, Watkins J, Walker A, eds. *Nutrition in Pediatrics*. 4^a ed. Canada: BC Decker Inc p. 242-249.
79. Núñez MC, Bueno JD, Ayudarte MV, Almendros A, Ríos A, Suarez MD, Gil A. 1996. Dietary Restriction Induces Biochemical and Morphometric Changes in the Small Intestine of Nursing Piglets. *J Nutr* 126 (4): 933-44.
80. Odle J, Zijlstra T, Donovan SM. 1996. Intestinal effects of milkborne growth factors in neonates of agricultural importance. *J Anim Sci* 74 (10):2509-2522.
81. Pacha J. 2000. Development of Intestinal Transport Function in Mammals. *Physiol Rev* 80 (4): 1633-1667.
82. Palacios EC, Perales CR, Chavera CA. 2005. Caracterización anátomo-histopatológica de enteropatías causantes de mortalidad en crías de alpaca. *Rev investig vet Perú* 16 (1): 34-40.
83. Paredes PM. 2010. Relación de medidas biométricas y el desarrollo macroscópico del intestino de la cría de alpaca (*Vicugna pacos*). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 57p.
84. Patureau-Mirand P, Mosoni L, Levieux D, Attaix D, Bayle G, Bonnet Y. 1990. Effect of colostrum feeding on protein metabolism in the small intestine of newborn lambs. *Biol Neonate* 57 (1): 30-36.
85. Pelicano ER, Souza PA, De Souza HB, Oba A, Norkus EA, Kodawara LM, De Lima TM. 2003. Intestinal Mucosa Structure and Ultrastructure in Broilers fed with Diets supplemented with different Probiotics. *RPCV* 98 (547): 125-134.
86. Pérez D, Maturrano L, Rosadio R. 2012. Genotipificación y subtipificación molecular de cepas de *Clostridium perfringens* aisladas en alpacas muertas por enterotoxemia. *Rev Inv Vet Perú* 23 (3): 272-279.

87. Petersen YM, Burrin DG, Sangild PT. 2001. GLP-2 has differential effects on small intestine growth and function in fetal and neonatal pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 (6): R1986-93.
88. Phalipon A, Cardona A, Kraehenbuhl JP, Edelman L, Sansonetti PJ, Cortes B. 2002. Secretory component: A new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. *Immunity* 17:107-115.
89. Philipps FA, Kling JP, Grille GJ, Dvorák B. 2002. Intestinal transport of Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) in the suckling rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5(4):539-44.
90. Radberg K, Biernat M, Linderöth A, Zabielski R, Pierzynowski SG, Weström BR. 2001. Enteral exposure to crude red kidney bean lectin induces maturation of the gut in suckling pigs. *J Anim Sci* 79 (10): 2669-2678.
91. Ramírez A, Huamán D, Ellis R. 1985. Enterotoxemia de la alpaca. Reporte Técnico N° 63. INIPA y SR-CRSP- Lima. 56 p
92. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Castellote C, Franch A, Castell M. 2008. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. *Rev Esp Enferm Dig* 100 (1): 29-34.
93. Reece W. 2004. Fisiología de los animales domésticos. 12ª ed. Acribia: 1885
94. Ríos HN, Seguí SM, Millán BR, Soler FJ, Vinardell LJ, Ricardo FE. 2004. Caracterización morfométrica de la biopsia yeyunal. *Corr Med Cient Holg* 8 (1).
95. Roca LVM. 2011. Caracterización histológica y dinámica linfoide de las placas de peyer en crías de alpacas durante los primeros 45 días de vida. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 78p.
96. Roitt I, Brostoff J, Male D. 2002. Inmunología. 5ta Edición. Editorial Harcourt. España.
97. Robinson WF, Huxtable CR. 1993. Principios de clinopatología médica veterinaria. España: Acribia. 472 p.

98. Rodríguez SF. 2005. Acción de los nucleósidos exógenos sobre células epiteliales intestinales IEC-6. Tesis de Doctorado. España: Universidad de Granada.182 p.
99. Rodríguez OF, García GM, Valdés LR, Hernández TO. 2011. Morfometría de la mucosa del intestino delgado en niños con síndrome de malabsorción. Gac Méd Espirit 13(3).
100. Rodríguez GJ, Cueva MS, Lira MB, Espinoza BJ, Vásquez CM. 2012. Identificación inmunohistoquímica de transportadores de glucosa intestinal y absorción de glucosa durante el desarrollo y maduración del intestino delgado de crías de alpacas. Rev Inv Vet Perú 23 (2): 126-137.
101. Romano FG, Ferrando R. 1996. Caracterización de macronutrientes y factores de crecimiento en leche de Alpacas (*Lama pacos*) de la zona central de Chile. Tesis Magíster en Ciencias Veterinarias mención Rumiantes. Chile: Univ. de Chile. 92p.
102. Rosadio AR, Maturrano HL, Pérez JD, Luna EL. 2012. El complejo entérico neonatal en alpacas andinas. Rev Inv Vet Perú 23 (3):261-271.
103. Ross H, Pawluni W. 2007. Histología: Texto y atlas color con biología celular y molecular.5a ed. Médica panamericana. 974 p.
104. San Martín F, Olazábal LJP. 2005. Nutrición y alimentación en camélidos sudamericanos domésticos. En: García VW, Pezo CD, Franco FF. Manual del técnico alpaquero. p 55-68.
105. Sato A, Montoya L. 1989. Anatomía macroscópica del aparato digestivo de la alpaca (*Lama pacos*). Boletín Técnico N° 6. IVITA. CICC. Lima. 20 p.
106. Sanz ML. 2001. Inmunidad y prevención de la alergia a alimentos. Alergol Inmunol Clin 16 (2): 58-75.
107. Sharpe MS, Lord LK, Wittum TE, Anderson DE. 2009. Pre-weaning morbidity and mortality of llamas and alpacas. Aust Vet J 87: 56-60.

108. Shirazi-Beechey SP, Smith MW, Wang Y, James PS. 1991. Postnatal development of lamb intestinal digestive enzymes is not regulated by diet. *J Physiol* 437: 691-698.
109. Shirkey TW, Siggers RH, Goldade BG, Marshall JK, Drew MD, Laarveld B, Van Kessel AG. 2006. Effects of commensal bacteria on intestinal morphology and expression of proinflammatory cytokines in the gnotobiotic pig. *Exp Biol Med* 231 (8): 1333-45.
110. Simmen FA, Simmen RCM, Reinhart G. 1988. Maternal and neonatal somatomedin C/insulinlike growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding proteins during early lactation in the pig. *Dev Biol.* 130 (1): 16-27.
111. Siuce MJ. 2012. Expresión de Defensinas en Yeyuno de crías de Alpacas (*Vicugna pacos*) con Enteropatías. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 63 p.
112. Skrzypek T, Valverde Piedra JL, Skrzypek H, Kazimierzak W, Biernat M, Zabielski R. 2007. Gradual disappearance of vacuolated enterocytes in the small intestine of neonatal piglets. *J Physiol Pharmacol* 58 (3): 87-95.
113. Solano PL. 2012. Estudio lectinhistoquímico del intestino de la alpaca (*Vicugna pacos*). Tesis de Médico Veterinario. Lima: Univ. Nac. Mayor de San Marcos. 75 p.
114. Su Ch, Nguyen VK and Nei M. 2002. Adaptive evolution of variable region genes encoding an unusual type of immunoglobulin in camelids. *Mol Biol Evol* 19 (3): 205-215.
115. Shulkes A, Chick P, Hardy KJ. 1984. Presence and stability of gastrin in the gastric juice of the fetal sheep. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 11 (1): 45-52.
116. Tivey DR, Smith MW. 1989. Cytochemical analysis of single villus peptidase activities in pig intestine during neonatal development. *Histochemical Journal* 21(9-10): 601-60.

117. Trahair JF, Robinson PM. 1986. Perinatal development of the small intestine of the sheep. *Reprod Nutr Desarrollar* 26 (6): 1255-1263.
118. Trahair JF, Perry RA, Silver M, Robinson PM. 1987. Studies on the maturation of the small intestine in fetal sheep II. The effects of exogenous cortisol. *Q J Exp Physiol* 72 (1): 71-9.
119. Trahair JF. 1989. Remodeling of the rat small intestinal mucosa during the suckling period. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 9(2):232-7.
120. Trahair JF, Sangild PT. 1997. Systemic and luminal influences on the perinatal development of the gut. *Equine Vet J Suppl* 24: 40-50.
121. Trahair JF, Sangild PT. 2002. Studying the development of the small intestine: philosophical and anatomical perspectives. En: Zabielski R, Gregory B, Westrom B, eds. *Biology of the Intestine in Growing Animals*. Amsterdam: Elsevier Science. p 1-54.
122. Tsai CH, Hill M, Asa SL, Brubaker PL, Drucker DJ. 1997. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol* 273: E77-E84.
123. Vásquez M, Hidalgo C, Rodríguez J, Lira B. 2011. Identificación de células productoras de péptido tipo Glucagon-1 (glp-1) en epitelio intestinal de crías de alpacas. *Memorias de la xxii reunión alpa*, Montevideo, Uruguay
124. Vega, MA. 1994. Sistema inmune intestinal porcino. *Ciencia veterinaria* 6: 145-172.
125. Vigueras RM, Rojas-Castañeda J, Hernández R, Reyes G, Álvarez C. 1999. Histological characteristics of the intestinal mucosa of the rat during the first year of life. *Lab Anim* 33 (4): 393-400.
126. Wang S, Liu J, Li L, Wice BM. 2004. Individual subtypes of enteroendocrine cells in the mouse small intestine exhibit unique patterns of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression. *J Histochem Cytochem* 52 (1): 53-63.

127. Weaver LT, Gonnella PA, Israel EJ, Walker WA. 1990. Uptake and transport of epidermal growth factor by the small intestinal epithelium of the rat. *Gastroenterology* 98 (4): 828-37.
128. Weaver DM, Tyler JW, Marion RS, Wallace LM, Nagy JK, Holle JM. 2000a. Evaluation of assays for determination of passive transfer status in neonatal llamas and alpacas. *J Am Vet Med Assoc* 216 (4): 559-563.
129. Weaver DM, Tyler JW, Scott MA, Wallace LM, Marion RS, Holle JM. 2000b. Passive transfer of colostral immunoglobulin G in neonatal llamas and alpacas. *Am J Vet Res* 61(7): 738-740.
130. Wernery U. 2001. Camelid immunoglobulins and their importance for the newborn: a review. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 48 (8): 561-568.
131. Weström BR, Svendsen J, Ohlsson BG, Tagesson C, Karlsson BW. 1984. Intestinal transmission of macromolecules (BSA and FITC labeled dextrans) in the neonatal pig. Influence of age of piglet and molecular weight of markers. *Biol Neonate* 46 (1): 20-26.
132. Widdowson EM, Colombo VE, Artavanis CA. 1976. Changes in the organs of pigs in response to feeding for the first 24 h after birth. II- The digestive tract. *Biol Neonate* 28 (5-6): 272-281.
133. Wolinski J, Biernat M, Guilloteau P, Weström B R, Zabielski R. 2003. Exogenous leptin controls the development of the small intestine in neonatal piglets. *J Endocrinol* 177 (2): 215-222.
134. Xu RJ, Mellor DJ, Tungthanathanich P, Birtles MJ, Reynolds GW, Simpson HV. 1992. Growth and morphological changes in the small and the large intestine in piglets during the first three days after birth. *J Dev Physiol* 18 (4): 161-172.
135. Xu RJ. 1998. Bioactive peptides in milk and their biological and health implications. *Food Rev Int* 14 (1):1-16.

136. Xu RJ, Wang F, Zhang SH. 2000. Postnatal adaptation of the gastrointestinal tract in neonatal pigs: a possible role of milk-borne growth factors. *Livest Prod Sci* 66 (2): 95-107.
137. Xu RJ, Sangild PT, Zhang Q, Zhang SH. 2002. Bioactive compounds in porcine colostrum and milk and their effects on intestinal development in neonatal pigs. En: Zabielski R, Gregory B, Westrom B, eds. *Biology of the Intestine in Growing Animals*. Amsterdam: Elsevier Science. p 169-192.
138. Yeh KY, Moog F. 1975. Development of the small intestine of the hypophysectomized rat. II. Influence of cortisone, thyroxine, growth hormone and prolactin. *Dev Biol* (1): 173-84.
139. Zabielski RI, Le Huërou L, Guilloteau P. 1999. Development of gastrointestinal and pancreatic functions in mammals (mainly bovine and porcine species): influence of age and ingested food. *Reprod. Nutr Dev* 39 (1): 5-26
140. Zabielski R, Godlewski M, Guilloteau P. 2008. Control of development of gastrointestinal system in neonates. *J Physiol Pharmacol* 59 (1): 35-54.
141. Zhang H, Malo C, Buddington RK. 1997. Suckling induces rapid intestinal growth and changes in brush border digestive functions of newborn pigs. *J Nutr* 127 (3): 418-426.
142. Zijlstra RT, Odle J, Hall WF, Petschow BW, Gelberg HB, Litov RE. 1994. Effect of orally administered epidermal growth factor on intestinal recovery of neonatal pigs infected with rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19 (4): 382-390.
143. Zhou X; Li N, Li JS. 2003. Growth hormone stimulates remnant small bowel epithelial cell proliferation. *World J Gastroenterol* 6 (6):909-13.